Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 12. AUGUST 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 33**

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Schwiegk*)

Leitsymptom „Hautblutungen"

von R. MARX

Zusammenfassung: Die Feststellung von Hautblutungen kann von erheblichem diagnostischem Werte sein und schon der Typus und die Lokalisation können Hinweise auf den vermutlichen Charakter der zugrunde liegenden Krankheit geben. Wenn auch Purpuraformen mehr den Erkrankungen des thrombozytären Systems und der Gefäße zuzuordnen sind, die alleinigen Ekchymosen und Hämatome mehr den Koagulopathien, so gilt dies doch keineswegs absolut. Besonders bei erworbenen hämorrhagischen Diathesen bzw. „Blutungszuständen" *(R. Jürgens)* sind Mischtypen häufig. Jedenfalls sollte man spontan auftretende Blutungen der Haut nicht auf sich beruhen lassen, sondern ihre Entstehung durch eine sorgfältige Individual- und Familienanamnese, sowie eine Allgemeinuntersuchung möglichst abklären. Manche Niereninsuffizienz und manche (partielle) Hepatopathie wird man so früher erfassen. Bei der Differenziertheit der heutigen Methodik zur Analyse des Blutes und besonders des Blutgerinnungssystems im engeren („pexeologische Analyse" [pēxis (πῆξις) = Gerinnung] und im weiteren Sinne, einschl. Beurteilung der Gefäße und Gefäßfunktionen (d. h. der „hämostaseologischen Analyse"), wird allerdings in vielen Fällen für den Praktiker die Inanspruchnahme eines Speziallaboratoriums oder einer Klinik nicht zu umgehen sein. Von der rechtzeitigen Diagnose der einer Hautblutung zugrunde liegenden Krankheit oder Anomalie kann zuweilen die lebensentscheidende, spezifische Therapie abhängen.

Summary: The determination of skin bleeding may be of considerable diagnostic value, and the type and localization may give hints as to the probable character of the disease behind it. Although the purpura type can be associated more with illnesses of the thrombocytic system and of the vessels and ecchimoses and haematomas more with coagulopathias, this differentiation has certainly no absolute validity. Especially in cases of acquired haemorrhagical diatheses or "blood conditions" (R. Jürgens), mixed types are frequent. In any case, spontaneously occurring bleedings of the skin should not be left to themselves but their origin should be determined as well as possible through careful individual and family case histories as well as by a general examination. Many a kidney insufficiency and quite a few (partial) hepatopathias can be detected earlier in this way. Considering the current methods of differentiation for the analysis of the blood and especially of the blood coagulation system in a narrow ("pixeological analysis" [pixis = blood coagulation]) and in a broad sense (including evaluation of the vessels and vessel functioning, that is of "haemostaseological analysis"), it will, however, be indispensable in many cases that the general practitioner make use of a special laboratory or of a hospital. A specific therapy, deciding on life or death, may sometimes depend on the early diagnosis of a disease or abnormality behind a skin bleeding.

Résumé: La constatation d'une hémorragie cutanée peut revêtir une valeur diagnostique considérable; le type et la localisation déjà peuvent fournir des indications sur le caractère présumé de la maladie à l'origine. Bien que la forme purpura doive être rattachée plutôt aux affections du système thrombocytaire et des vaisseaux, les seules ecchymoses et les seuls hématomes plutôt aux coagulopathies, ceci ne s'entend point d'une façon absolue. En particulier dans les diathèses hémorragiques acquises ou « états hémorragipares » *(R. Jürgens)*, les types mixtes sont fréquents. De toute façon, on ne devrait pas se désintéresser des hémorragies spontanées de la peau, mais au contraire faire tout son possible pour élucider leur apparition à la lumière d'une anamnèse individuelle et familiale méticuleuse, de même que d'un examen général. Maint cas d'insuffisance rénale et mainte hépatopathie (partielle) sera ainsi susceptible de relever d'une identification précoce. Vu les grandes différences des méthodes actuelles pour l'analyse du sang et tout particulièrement du système de coagulation au sens étroit (« analyse pixéologique » [pixis = coagulation du sang]) et au sens large, y compris l'appréciation des vaisseaux et des fonctions vasculaires, c'est-à-dire l'« analyse hémostaséologique », le praticien, en de nombreux cas, ne pourra éviter le recours à un laboratoire spécialisé ou à une clinique. Au diagnostic établi en temps voulu d'une maladie ou anomalie à l'origine d'une hémorragie cutanée peut parfois être subordonnée la thérapeutique spécifique dont dépendra la vie du malade.

Neben Blutungen in bzw. aus den Schleimhäuten sind spontane oder durch Mikrotraumen ausgelöste Hautblutungen oft die ersten auffallenden, jedenfalls aber wichtige Zeichen von Blutungsdiathesen persistierender oder intermittierender Art. Daß unbehandelte, langanhaltende Blutungen aus einer kleinen Hautverletzung (die durch Aufdrücken von Thrombin [Akrithrombin *Behring*-Werke oder Topostasin *Roche*] meist leicht gestillt werden können), auf eine schwere Blutungsdiathese hinweisen können, braucht kaum betont zu werden.

Nach den klinischen Erfahrungen sind spontane Blutungen

in oder unter die intakte Haut jedoch — abgesehen von Blutungen aus örtlicher Ursache — nur potentiell Anzeichen einer Störung der Blutstillungsvalenz des menschlichen Organismus. Können doch selbst schwere Störungen der Blutgerinnbarkeit und der Thrombozytenzahl und -funktion bei Strukturintegrität der Gefäße wenigstens zeitweise praktisch ohne makroskopisch faßbare Blutungs-Hautmanifestationen sein.

Dies spricht meiner Meinung nach für eine wenigstens teilweise Eigenständigkeit der Gefäße bzw. Gefäßendothelien hinsichtlich Abdichtung des Blutstromes und gegen die Hypothese von einer normalerweise ablaufenden „latenten Gerinnung“ bzw. von fortdauernd erneuten Fibrinniederschlägen auf dem g e s u n d e n Endothel (1) oder zwischen seinen Einzelzellen. Es erscheint mir auch nicht gesichert, daß die erhöhte Kapillarpermeabilität, die z. B. durch manche Antikoagulantien hervorgerufen wird, vorwiegend indirekt über Veränderungen des Blutgerinnungssystems zustandekommt (8) und nicht direkt über eine Beeinflussung der Endothelien selbst. Klar ist jedenfalls, daß bei Belastungssituationen und Verletzung des Gewebes ein optimales Zusammenspiel von Gefäßen, Blut, Nerven und Gewebsstoffen nötig wird, um Blutungen möglichst gering zu halten oder zu vermeiden. Dabei ist durchaus möglich, daß entsprechend den Studien von *Nilsson* (3) im Blut eine oder auch mehrere Substanzen vorhanden sind, die gerinnungs- und thrombozytenunabhängig für die Funktion der Gefäße bei der Blutstillung eine conditio sine qua non („Antiblutungsfaktor“) sind.

Es fragt sich nun, wieweit es möglich ist, rein aspektativ, ohne zusätzlichen Rückgriff auf Kapillarmikroskopie und Hautbiopsie (4), nach dem derzeitigen Wissensstande aus dem Blutungstypus auf die zugrunde liegende Anomalie der Hämostase zu schließen und von dem Leitsymptom Hautblutung geführt, Krankheiten von erheblicher prospektiver Bedeutung (Blutungskrankheiten und Blutungszustände bei verschiedenartigen Grundkrankheiten) prima vista zu erfassen bzw. zu vermuten.

Von vornherein ist es nicht wahrscheinlich, daß den Verminderungen bzw. Vermehrungen der rd. 25 bisher bekannten plasmatischen und thrombozytogenen physiologischen Gerinnungsfaktoren (ganz abgesehen von pathologischen Blutkomponenten und dem Fibrinolysesystem des Blutes) mindestens ebenso viele Hautblutungstypen entsprechen. Immerhin sind — vermehrt durch Ektasien der Gefäße und Entzündungsvorgänge — die Blutungen der Haut in ihrer individuellen Ausprägung noch sehr mannigfaltig.

Die größten Gruppen der Hautblutungen stellen einerseits Purpuraformen, andererseits die Ekchymosen und Hämatome dar. Die anderen Formen der Hautblutung treten hinter diesen beiden Hauptgruppen erheblich an Häufigkeit zurück (Einzelpetechien, Girlandenblutungen bei Thrombopenie, Suffusionen, Sugillationen).

Die **Purpuraformen** kommen nach kapillarmikroskopischen und histologischen Untersuchungen durch kapilläre und venulös-venöse Blutungen, teilweise kombiniert mit Kapillar- und Venektasien (5), zustande, die häufig verschiedengradig konfluieren und damit mikroskopisch größere oder kleinere Petechien (Abb. 1) und Ekchymosen konstituieren, deren Mosaik (Abb. 2) allenfalls zusammen mit entzündlichen Vorgängen die vielgestaltigen Hautblutungsmanifestationen ergibt.

Petechiale Blutungen (petecchia = das Fleckchen) können flach oder erhaben sein. Bei den e s s e n t i e l l e n und verschiedenen s y m p t o m a t i s c h e n T h r o m b o p e n i e n sind die flachen Petechien entweder in einzelnen Gruppen, z. B. an den Augenlidern, an den Schultern, infraklavikulär oder, besonders bei den akuten Schüben, generalisiert an der Haut zu finden, wobei häufig Kopfhaut und Fußsohlen verschont bleiben. Differentialdiagnostisch sind die bei den schweren idiopathischen und symptomatischen Thrombopenien um die Veneneinstichstellen auftretenden Blutungshöfe von Wert. Diese ringförmigen Blutungshöfe (Abb. 3) fehlen nach meinen Erfahrungen bei den meisten Koagulationsanomalien und Thrombopathien, sogar bei der Parahämophilie, die im Gegensatz zu anderen Hämophiloidien eine gewisse Nachblutungstendenz aus Veneneinstichstellen haben kann. Sie können aber genauso bei Afibrinogenämien oder Hypofibrinogenaemia maxima (eigener Fall) und bei ganz schweren Gerinnungsstörungen, z. B. bei Dicumarinabusus oder schwerer Leberzirrhose vorkommen.

Bei Hämoblastosen, besonders **Leukämien** sowie Lymphosarkomatosen (Abb. 4) können die histologisch häufig mit Infiltrationen einhergehenden Petechien und Ekchymosen zu den Frühsymptomen der Krankheit zählen (Abb. 5) und in ihrem Verlaufe, besonders bei der myeloischen Leukämie, auch zu großen Suffusionen, z. B. an den Oberschenkeln (Abb. 6) führen. Bei Suburämien können wiederum Petechien oder isoliert auch nur kleinere, spontane Ekchymosen, vor allem an den unteren Extremitäten auf den Progreß einer latent ablaufenden Nierenkrankheit hinweisen.

Bei allergischen Thrombopenien schießen bei oralem Kontakt mit dem Antigen (z. B. Chinin) oft schon in e i n e r Stunde



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

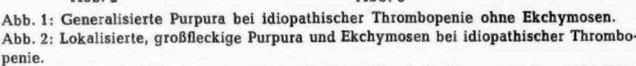


Abb. 1: Generalisierte Purpura bei idiopathischer Thrombopenie ohne Ekchymosen.
Abb. 2: Lokalisierte, großfleckige Purpura und Ekchymosen bei idiopathischer Thrombopenie.

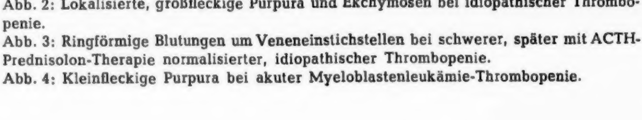


Abb. 3: Ringförmige Blutungen um Veneneinstichstellen bei schwerer, später mit ACTH-Prednisolon-Therapie normalisierter, idiopathischer Thrombopenie.
Abb. 4: Kleinfleckige Purpura bei akuter Myeloblastenleukämie-Thrombopenie.



Abb. 4



Abb. 5: Purpura thrombopenica bei Lymphosarkomatose.



Abb. 6: Suffusionen und Ekchymosen bei chronischer, myeloischer Leukämie.

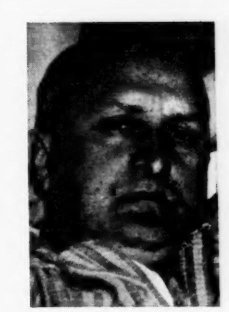


Abb. 7: Purpura allergica auf Chininpräparat (2 Std. nach 1 Tabl.)

in großen Mengen Petechien auf, wobei auch das Gesicht selbst von dunkelroten Petechien nicht verschont ist (Abb. 7) und zugleich heftiges Nasenbluten auftreten kann. Bei einer Patientin mit Epilepsie mit gleichzeitiger milder Thrombopenie (117 000 Thrombozyten/mm³) sahen wir nur nach den jeweiligen epileptischen Anfällen eine in Nabelhöhe scharf abschneidende Oberkörperpurpura (7). Die Ursache dieser Purpura dürfte wohl in einer plötzlichen Erhöhung des Venendruckes zu sehen sein (Purpura mechanica). Bei Paraproteinämien (Morbus *Waldenström*, Morbus *Kahler* und Amyloidose) können kleinfleckige, manchmal konfluierende Hautblutungen oft lange lokalisiert auftreten, z. B. beim Myelom an den Malleolarregionen. Auch können bei Morbus *Kahler* strichweise schon nach ganz leichtem Trauma Petechien hervortreten. Bei primärer Amyloidose kommen neben Lichen paramyloidosus auch Brillenhämatome und flächenhafte Hautblutungen vor. Die Kryoglobulinämie führt zuweilen durch Verlegung von Gefäßen und Gefäßschädigung zu Ekchymosen mit Blasenbildung, vorwiegend an den Extremitäten *(Klesper)*.

Bei älteren Patientinnen kommt es auch ohne faßbare Thrombozytenveränderung bei mäßig vermindertem Prothrombinpotential, besonders bei Herzinsuffizienz zu Purpura gravis der unteren Extremitäten. **Angioma senile** kann petechiale Blutungen vortäuschen, weil es beim Glasspateldruck nicht ganz zu schwinden pflegt. Die **Purpura senilis** *(Bateman)* im engeren Sinne tritt an den Streckseiten der Hände und Vorderarme auf („flores cimeterii“) und ist durch trophische Störungen der Gefäße, schlechte Fixierung der brüchigen Gefäße im Unterhautgewebe, zuweilen durch zusätzliche, verschiedenartige, meist leichtere Gerinnungsstörungen und dadurch insgesamt erhöhte Traumatisierbarkeit der Gefäße bedingt (9) (Abb. 8). Ganz allgemein treten manche **nicht entzündiche Purpuraformen** gerne an Körperteilen auf, die hämodynamisch-mechanisch (Abb. 9) mehr belastet sind, z. B. an den Unterschenkeln bei Hypertonie (Purpura hypertonica) und Diabetes mellitus (Purpura diabetica), bei thrombosebedingter Stasis der Venen unter (nicht ideal geführter) Antikoagulantientherapie (Abb. 10), bei Varizenträgern (Purpura paravaricosa) und langem Stehen (Purpura orthostatica).

Bei betonter Rechtsinsuffizienz mit Einflußstauung lokalisiert sich die Purpura entsprechend gerne auch an den oberen Ex-



Abb. 8: Purpura senilis.



Abb. 9: Purpura bei einem 71j., herzinsuffizierten Patienten (*Quick*wert 51, keine Thrombopenie).



Abb. 10: Purpura mechanica nach epileptischen Anfällen bei ausgedehnter Venenthrombose unter Marcumartherapie.

tremitäten, wobei auch die Handteller mit kleinen Blutungsherdchen besät sein können. Im Gesicht können petechiale Blutungen mit Kapillarektasien des hereditären **Morbus Osler** verwechselt werden. Auch Venektasien bei Leberzirrhosen können nicht nur den Ektasien des Morbus *Osler* ähneln (Pseudo-*Osler* [11, 10]), sondern allenfalls auch mit Petechien verwechselt werden, wenn man nicht mittels Glasspatel die Wegdrückbarkeit prüft.

Die **Purpura Schönlein-Henoch** ist durch ihre Bevorzugung der Streckseiten der Extremitäten, den erhabenen Charakter der Petechien, die meist in urtikariellen, teilweise juckenden Effloreszenzen entstehen und oft auch sekundär erst nach einem makulopapulösen-bullösen Exanthem hervortreten, von anderen Purpuraformen relativ gut abgrenzbar. Pathogenetisch handelt es sich dabei um eine hyperergisch-rheumatische Vaskulitis (perivaskuläre Infiltrate) mit Sekundärblutungen. Die **Kokardenpurpura** *(Sedlmayr)* ist eine Sonderform der Purpura *Schönlein-Henoch* mit zentralen kleinen Blutungen in quaddelförmigen Effloreszenzen.

Eine geringe Rolle spielt die seltene, ringförmig angeordnete **Purpura** *Majocchii*, der kapillarmikroskopisch ringförmige Kapillarschenkelstück-Blutungen und Teleangiektasien (12) zugrunde liegen.

Bevorzugt bei Männern tritt die angiopathische Purpura **Morbus Schamberg** auf, die durch cayennepfefferfarbene Makulae, besonders an den Schienbeinen, gekennzeichnet ist.

Hämorrhagische, meist runde, symmetrisch an den Unterschenkeln auftretende Papeln mit punktförmigen Blutungen finden sich bei einer anderen Kapillaropathie, der **Dermatitis lichenoides purpurea Gougerot-Blum**, bei der auch gelegentlich Störungen der Blutgerinnbarkeit beobachtet wurden *(Spier* und *Marx* [11]).

Seltener erscheint die zum Teil familiär-hereditäre, vor allem bei Frauen vorkommende **Purpura simplex** (12), bei der fast nur an den Armen und Beinen Ekchymosen auftreten und bisher keine Störungen der Blutgerinnung oder Beziehung zu Hepatopathien eruiert werden konnten.

Die **Purpura hyperglobulinaemica Waldenström** ist nach den bisherigen Erfahrungen keine pathogenetische Einheit. Sie ist durch eine Purpura der Unterschenkel bei hohem Gammaglobulinspiegel und weitgehendem Ausschluß anderer Erkrankungen bzw. hämorrhagischen Diathesen noch relativ schlecht charakterisiert.

Eine schwere Form der infektiösen Purpura ist die **Purpura fulminans**, die bei Bakteriämien oder Sepsis vorkommt und selten beobachtet wird. Die dabei auftretenden, zum Teil vaskulär bedingten Hautblutungen (herdförmige Gefäßwandnekrosen) sind blaurot und großfleckig, als Suffusionen konfluiert, teilweise mit bizarren Begrenzungen, Gerinnungsstörungen (z. B. gesenkter *Quick*-Index, Fall Abb. 11) kommen dabei vor.

Nach *Lasch* sind symptomatische Thrombopathien, ähnlich wie sie von ihm beim experimentellen *Sanarelli-Shwartzman*-Phänomen gefunden wurden, bei der septischen Purpura fulminens wahrscheinlich (12b).

Beim **Skorbut** des Erwachsenen treten die Petechien zuerst vorwiegend in den Haarbälgen der unteren Extremität auf, wodurch eine Lichenifikation der Haut entstehen kann. Daneben treten bei stärkerer C-Avitaminose auch ausgesprochene Massenblutungen in die Muskulatur und in die Subkutis auf. Beim Säuglingskorbut **Morbus Möller-Barlow** sollen auch Brillenhämatome nicht selten sein (13).

Während so Purpura vorwiegend bei Thrombozytopathien (Thrombopenien und in geringem Umfang auch bei manchen Thrombopathien und thrombopathischen Thrombopenien) und manchen Angiopathien vorkommt, sind die größeren subkutanen und intramuskulären Hämatome (meist ganz ohne daneben bestehende Petechien) bei Anomalien plasmatischer Gerinnungsfaktoren, besonders bei den Hämophilien und Pseudohämophilien (14), vorwiegend zu finden. Auch bei den Thrombozytenfaktor-3-Mangelzuständen (Thrombopathie im engeren Sinne) sind nicht Petechien, sondern Sugillationen, schmerzhaft aus der Muskulatur zur Haut hinauf aufsteigende Hämatome, leitsymptomatisch. Bei Afibrinogenämien fehlen Petechien ebenso wie Gelenkblutungen.

Riesige Hämatome, die zur Einschränkung der Blutversorgung der Extremitäten mit Hautnekrosen und Mutilationen führen können, kommen besonders bei den schweren und mittelschweren Hämophilien, Afibrinogenämien und starken Hypofibrinogenämien vor. Klinisch wurden solche großen Hämatome auch nach der intramuskulären Injektion von Antibiotika (z. B. Penicillin) bei Hämophilen gesehen. Immer sollte man bei außergewöhnlich großen, an sich zur Inzision verlockenden Hämatomen, die z. B. nach leichteren Stürzen in Erscheinung treten, an **Hämophilie** denken, nachdem alle Grade der Minderaktivität des Faktors VIII familiär-hereditär vorkommen. Dies sollte man auch dann tun, wenn dem Patienten selbst nicht bekannt ist, daß er an Hämophilie leidet und zuvor keine verkrüppelnden Gelenkblutungen aufgetreten waren (Abb. 12 u. 13).

Sehr selten kommen übrigens bei Hämophilien (auch ohne Hemmkörperhämophilie und Thrombopenie) isolierte, kleine Blutungen in die Fingerspitzen (15) vor, ja sogar eine richtige auf den Fuß lokalisierte, petechiale Purpura beobachtete ich vor kurzem isoliert bei einem Patienten mit schwerer klassischer Hämophilie A, ohne daß bei der hämostaseologischen Analyse etwas anderes als ein schweres Faktor-VIII-Defizit hätte festgestellt werden können.

Auch bei **Hepatopathien** der verschiedensten Art kommen Ekchymosen, in schweren Fällen größere Hämatome und Petechien allein oder kombiniert mit Koagulationsstörungen vor. **Allergische Rushes** können bei gleichzeitiger Leberzirrhose schnell hämorrhagisch werden (Abb. 14). Die Dunkelgelbfärbung der Haut beim schweren Ikterus läßt die Petechien und Ekchymosen eigentümlich schwärzlich erscheinen. Diese zu-



Abb. 11: Purpura fulminans bei Bakteriämie.

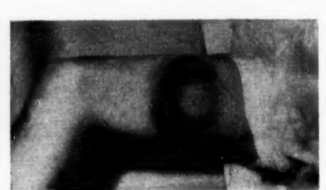


Abb. 12: Ringförmiges (abklingendes) Hämatom bei Hämophilie A gravis.



Abb. 13: Abgesacktes, sublinguales Hämatom bei Hämophilie A.

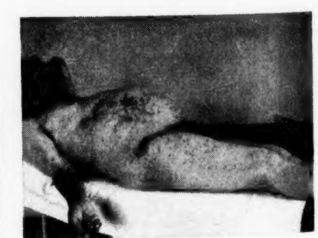


Abb. 14: Hämorrhagisches Exanthem nach Campoloninjektion bei Leberzirrhose mit Hypokoagulabilität.

sammen mit häufig vorhandenen hämorrhagischen Kratzverletzungen ergeben bei fehlender Vitamin-K-Therapie das charakteristische Hautblutungsbild des schweren Ikterus.

Bei **Urämien** treten spontane Ekchymosen und Petechien teils allein, teils gleichzeitig auf, ohne daß diesen Hautblutungen bisher konstant zuzuordnende Blutanomalien hätten erfaßt werden können. Allerdings sind mäßige Minderungen der Gerinnungsfaktoren sowie der Thrombozytenzahl häufig (16). Vielleicht spielt auch neben der Gefäßschädigung durch die retinierten Schlackenstoffe eine Minderung der Gewebsthrombokinaseaktivität eine Rolle, wie z. B. wir sie zuerst im Gehirngewebe urämischer Patienten feststellen konnten (17, 17a).

Sehr eigentümlich sind die **entzündlichen Suffusionen der Arme,** die ich bei 2 Patientinnen mit **rheumatischen Mitralvitien** gesehen habe (bei 1 Patientin mehrfach). Warum die Blutungen nach Venenpunktionen zu solch schmerzhaften Entzündungen des Gewebes führen, ist nicht sicher zu sagen. Vielleicht handelt es sich dabei um eine spezielle Sensibilisierung



Abb. 15: Angeborene, blutungsähnliche Hämangiome des Armes.

des Gewebes gegenüber dem extravasierten Blut (nachdem das Nichtansprechen der Patientinnen auf Breitbandantibiotika dabei gegen eine bakterielle Infektion in der Umgebung der Einstichstellen sprach). Möglicherweise entspricht das Syndrom demjenigen von *Gardner* u. *Diamond* (17b).

Eine interessante Form der Hautblutung sind auch die von mir so genannten **„Fingerapoplexien"** (18), die vielleicht keine pathogenetische Einheit darstellen („paroxysmales Handsyndrom" *Achenbach* [19]), die aber in der idiopathischen Form von mir mehrfach über Jahre beobachtet werden konnten. Da sich die Patienten durch solche Fingerapoplexien zuweilen sehr erschreckt fühlen, ist es gut, diese nicht fehlzudeuten. Die bisher von mir untersuchten Fälle mit idiopathischer Fingerapoplexie wiesen keine faßbare Veränderung der Global-Gerinnungsteste und Einzelgerinnungsfaktoren und der Thrombozyten auf. Es treten über Jahrzehnte hinweg, in meist größeren Abständen von meist Monaten und Jahren, nach Mikrotraumen, Aufregungen, aber auch beobachtetermaßen bei ganz ruhiger Lagerung der Hand plötzlich, vorwiegend an den Volarseiten der Fingergelenke, mit leichtem, stechendem Schmerz etwa fingernagelgroß werdende Blutungen auf, die sich sehr schnell (in 1—3 Tagen)



Abb. 16: Hämorrhagischer Herpes zoster bei Morbus *Brill-Symmers.*

wieder resorbieren können. Eine Gelenkschädigung erfolgt nicht. Ob es sich bei dieser klinisch wenig bedeutsamen Anomalie, die schon bei jungen Menschen vorkommt, z. B. um fragliche Ektasien der Venolen handelt, steht noch nicht fest. Bei 2 untersuchten Fällen waren die Nagelfalzkapillaren und der Kneiftest normal. In einem Falle bestand gleichzeitig eine hereditäre Migräne, in einem zweiten Falle hatte die Mutter des Patienten Bronchialasthma, ein Sohn Primelallergie.

Auch bei einer kurzen Übersicht über Hautblutungen darf nicht vergessen werden, daß **Hämangiome der Extremitäten** fleckenhaften Hautblutungen zuweilen recht ähnlich sehen können (Abb. 15). Auch Artefakte sollen nicht unerwähnt bleiben, die meist durch ihre eigentümliche Lokalisation und das völlige Fehlen von Blutungen an schwer erreichbaren Körperpartien gekennzeichnet sind. Nicht selten wird eine solche Purpura factitia durch Ansaugen der Haut mit dem Mund erzielt.

Schrifttum: 1. Roos, J.: Thromb. Diathes. haemat., 1 (1957), S. 353. — 2. Witte, S.: Thromb. Diathes. haemat., 2 (1958), S. 146. — 3. Nilsson, J. M., Blombäck, M., Jorpes, E., Blombäck, B. u. Johannson, A.: Acta med. scand., 3 (1957). — 4. Gross, R., Illig, L. u. Macher, F.: Tromb. + Diath. haemat. I und II. a) 1 (1957), S. 55; b) 1 (1957), S. 234. — 5. Illig, L. u. Conraths, H.: Mikroskop. Lebensaufnahmen vom Kapillarbett des Tieres und des Menschen, Privatdruck, von C. H. Boehringer u. Sohn, Ingelheim, a. Rhein. — 6. Marx, R.: Die Spätprognose der Thrombozytopathien, Vortrag beim Symposion über Spätprognose innerer Erkrankungen, Herrenchiemsee, August (1959). — 7. Marx, R.: Hämorrhagische Diathesen, in: Differentialdiagnose innerer Erkrankungen, Medica Verlag, Stuttgart (1958). — 8. Marx R.: Unveröffentlicht. — 9. Baserga, A. u. de Nicola, P.: Le Malattie emorrhagiche Societa Editrice Libraria, Milano. — 10. Marx R.: Demonstration der I. Med. Univ. Klinik vor den Bayerischen Internisten (1958). — 11. Spier, H. W. u. Marx, R.: Hautarzt (1953), S. 436. — 12. Marx, R. u. Pfaller, G.: Blut, 4 (1958), H. 4; Aggeler, P. M. a. Lucia, S. P.: Haemorrhagic Disorders, The University of Chicago Press (1949). — 12b) Lasch, H. G.: Hämatologenkongreß, Wiesbaden (1960). — 13. Hoff, F.: Klin. Physiol. u. Pathol., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952). — 14. Marx, R.: Münch. med. Wschr., 20 (1959), S. 924. — 15. Baserga, A. u. de Nicola, P.: Le Malattie emorrhagiche, l. c. — 16. Gross, R.: Klinik d. Gegenwart, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin. — 17a. Marx, R., Bayerle, H. u. Wolff, G.: Z. exp. Med., 115 (1950), S. 699; Thies, H. A.: Menschliche und tierische Gewebsthrombokinasen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957). — 17b. Gardner, F. a. Diamond, L.: Blood, 10 (1955), S. 675. — 18. Marx, R.: 1. Symposion der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, Marburg, Lahn, Januar (1956); Bock, H. E. u. Gross, R.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1377 u. 1951. — 19. Achenbach, W.: Medizinische, 52 (1958), S. 2138; Haemorrhagische Diathesen, Internat. Symposion, Wien, 4/5, Februar (1955), Wien, Springer Verlag (1955).

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. R. Marx, München, 1. Med. Univ.-Klin., Ziemssenstr. 1a.

DK 616.5 - 005.1 - 079.4

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. *H. W. Knipping*).

Die Reaktion von Herz und Kreislauf während des Autofahrens

bei verschiedenen Geschwindigkeiten und unterschiedlichen Verkehrsbedingungen

von H. G. BERGRATH und H. VALENTIN

Zusammenfassung: Das Führen eines Kraftfahrzeuges stellt nicht nur für den Herz-Kreislauf-Kranken, der sich des öfteren durch ein fehlendes Krankheitsbewußtsein bzw. eine mangelnde Krankheitseinsicht auszeichnet und somit verkehrsgefährdend wirkt, eine Belastung dar. Auch für einen Teil der als gesund anzusprechenden Menschen wirkt es als Stress. Sie reagieren darauf mit kardio-vaskulären Reaktionen, die über einen gewissen Schweregrad hinaus als vorübergehende Störungen im Bilde einer vegetativen Dystonie gedeutet werden müssen. Es kommt zu Schwankungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks. In vielen Fällen steigt der systolische Blutdruck an, während der diastolische fällt. Dadurch ergeben sich Blutdruckamplituden von zeitweise 100 mm Hg. Als Störfeld wirkt neben hoher Geschwindigkeit vor allem der Großstadtverkehr.

Summary: Driving an automobile is a strain not only for a person suffering from heart and circulation diseases who is frequently noted for his lack of knowledge of the disease or for insufficient understanding and who therefore endangers traffic circulation. Driving is also a strain for some persons who can be considered healthy. They react with cardio-vascular disorders which, beyond a certain severity, must be interpreted as temporary disorders with the aspect of vegetative dystonia. There are variations in pulse frequency and blood pressure. In many cases, the systolic blood pressure increases while the diastolic pressure decreases. This fact results in blood pressure amplitudes of 100 mg Hg at times. The disturbing factor is, in addition to high speed, particularly city driving.

Résumé: La conduite d'une automobile constitue une épreuve non seulement pour le cardiaque, caractérisé le plus souvent par le fait qu'il n'a pas conscience d'être malade ou qu'il ne comprend pas ce dont il est atteint, d'où le danger qu'il constitue pour la circulation. De même, pour une partie des sujets à considérer comme en bonne santé, cette conduite joue le rôle de stress. Ils y réagissent par des troubles cardio-vasculaires qui, à partir d'un certain degré de gravité, doivent obligatoirement être interprétés comme des troubles passagers dans le tableau d'une dystonie neuro-végétative. Il peut en résulter des variations de la fréquence du pouls et de la tension. Dans nombre de cas, la tension systolique augmente, alors que la tension diastolique baisse. Il s'ensuit des amplitudes de tension de parfois 100 mm Hg. En tant que champ de perturbation, parallèlement à la vitesse, c'est surtout l'intensité de la circulation urbaine qui entre en ligne de compte.

Das Studium des modernen Menschen in Beziehung zu der von ihm gestalteten Umwelt mit Industrialisierung, Mechanisierung und Automatisierung hat zu zahlreichen Spezialdisziplinen der Medizin geführt.

Die Adaptation an diese mannigfaltigen zivilisatorischen Anforderungen und Belastungen sowie an das Trommelfeuer der nervlichen und geistigen Beanspruchungen, aber auch die Readaptation an natürliche Verhältnisse stehen zur Diskussion. Insbesondere seien hier die Flugmedizin, die Arbeitsmedizin, die Gerontologie und die Sportmedizin genannt. Einen neuen Zweig im Rahmen dieser ärztlichen Bemühungen stellt die Verkehrsmedizin dar.

Die **Aufgaben der Verkehrsmedizin** liegen:

a) in der Verhütung von Verkehrsunfällen, soweit sie durch den Unfallfaktor Mensch bedingt sind,

b) in der Erforschung und Verringerung bzw. Vermeidung der Belastungen, die den Menschen, speziell den Kraftfahrer, im Verkehr treffen. Die Anforderungen richten sich an das Skelettsystem, das vegetative Nervensystem, die visuellen Fähigkeiten, den Bewegungsapparat und das Herz-Kreislauf-System.

Zur Abklärung des letzten Anforderungsschwerpunktes untersuchten wir in der Medizinischen Universitätsklinik Köln die **Frequenz und den Umfang der Herz-Kreislauf-Reaktionen während des Führens eines Kraftfahrzeuges** bei verschiedenen Straßenbedingungen und Geschwindigkeiten.

Am Steuer des Kraftwagens sind vor allem Herz-Kreislauf-Kranke, insbesondere solche mit Arteriosklerose oder Hypertonie, häufig durch momentane Störungen der kardio-zirkulatorischen Funktion gefährdet. Dabei ist die Persönlichkeit des Herzkranken oft zusätzlich durch ein fehlendes Krankheitsbewußtsein bzw. eine mangelnde Krankheitseinsicht gekennzeichnet. Deshalb erfordert diese Patientengruppe als Kraftfahrer im Zusammenhang mit schweren Autounfällen die größte Aufmerksamkeit der Ärzte. Nur eine sorgfältige Kasuistik und entsprechende Untersuchungen an gesunden Probanden unter gleichen Bedingungen sind in der Lage, diese Frage weiter zu klären.

Insgesamt untersuchten wir 26 Personen im Alter von 20 bis 69 Jahren, davon 22 männliche und 4 weibliche. 17 von ihnen üben eine vorwiegend sitzende Tätigkeit aus (Büroangestellte, Ärzte, Studenten).

Für die meisten **Untersuchungfahrten** benutzten wir einen Volkswagen mit 30-PS-Motor.

Unsere Standardversuchsstrecke hatte eine Länge von 78 km. Sie führte über 21 km Stadtstraßen (Köln und Bonn), 13 km Landstraßen und 44 km Autobahnen. Insgesamt mußten elf Meßpunkte angefahren werden.

Die Versuchspersonen fuhren nach unseren Angaben mit verschiedenen Tempi, die sich im Stadtgebiet zwischen 20 bis 50 km/st, auf der Landstraße zwischen 60—90 km/st und auf der Autobahn zwischen 80—130 km/st bewegten.

Auf der jeweiligen Meßstrecke fuhr der Proband mit nahezu gleichbleibender Geschwindigkeit. Am Meßpunkt wurden festgestellt:

1. Der Blutdruck nach der Methode von *Riva-Rocci* (Auskultation über der Arteria brachialis). Es sei darauf hingewiesen, daß diese Methode eine gewisse Fehlerquelle beinhaltet, und nur blutige Messung, d. h. Einbinden einer mit einem Manometer verbundenen Kanüle in die Arterie, genaue Druckwerte ergibt.

2. Der Puls durch Palpation der Arteria radialis; dabei fand ein auf Frequenzen geeichter Chronometer Verwendung. Neuerdings stehen uns exakt arbeitende, automatisch registrierende Pulszähler zur Verfügung (*Brendel* und *Haas, Sander*).

Die erste Messung erfolgte jedesmal vor Antritt der Fahrt. Nach Beendigung derselben wurde wiederum gemessen und dann noch dreimal im Stand nach je weiteren 5 Minuten. Während dieser 15 Minuten durfte der Fahrer den Wagen nicht verlassen.

Unsere Ergebnisse zeigen nun, daß sich die Probanden grundsätzlich in zwei Gruppen aufteilen lassen. Bei dem ersten Personenkreis finden wir keine über die Norm hinausgehenden Reaktionen von Puls und Blutdruck. Wir können von einer vegetativen Stabilität gegenüber den Belastungen der üblichen Geschwindigkeit am Steuer des Kraftfahrzeuges sowie gegenüber den nervösen Einwirkungen durch die Umgebung im Stadtverkehr, auf der Landstraße und auf den Autobahnen sprechen.

In der zweiten Gruppe konnten wir Steigerungen des Blutdrucks systolisch um maximal 48 mm Hg bis auf 170 mm Hg und Senkungen bis zu 10 mm Hg ermitteln. Diastolisch fanden wir Anstiege um maximal 20 mm Hg und Senkungen um maximal 18 mm Hg. Auch die Pulsfrequenz zeigte hierbei oft Schwankungen. Wir fanden Frequenzzunahmen um 30 und Frequenzabnahmen um 10 Schläge pro Minute. Durch die Druckveränderungen — die Kurven für Systole und Diastole verlaufen dabei des öfteren divergent — ergaben sich gelegentlich Blutdruckamplituden bis zu 100 mm Hg. Die Druckamplituden in Ruhe wiesen bei diesen Versuchspersonen ganz normale Werte auf.

Als starkes **Störfeld** tritt neben die „hohe Geschwindigkeit", die vielfach allein verantwortlich gemacht wird, der Stadtverkehr. Die Belastungen des Kraftfahrzeugführers bei Stadtfahrten, insbesondere in einer Großstadt, sind erheblich. Der Fahrer hat sein Augenmerk nicht nur auf sämtliche in seiner Nähe fahrenden Verkehrsteilnehmer sowie auf deren Signale zu richten, sondern muß zu gleicher Zeit Verkehrsschilder in großer Zahl, Verkehrsampeln, Polizeiposten, parkende Wagen, Fußgänger u. a. m. beachten. Diese Einwirkungen dokumentieren sich in unseren Meßergebnissen bei 20—50 km/st im Stadtverkehr, die in vielen Fällen denen bei Autobahngeschwindigkeiten entsprechen (110—130 km/st); z. T. liegen Blutdruck und Pulsfrequenz bei Stadtfahrten noch höher als bei Autobahnfahrt!

Sind dagegen die Verkehrsbedingungen einfacher, wie z. B. auf gut ausgebauten Landstraßen oder verkehrsarmen Strekken, weichen Blutdruck und Pulsschlagzahl weniger stark vom Ruhewert ab.

Fahrpraxis und Fahrerfahrung der einzelnen Kraftfahrzeugführer scheinen nach unseren Beobachtungen kaum einen Einfluß auf die Herz-Kreislauf-Reaktion zu haben.

Ein **Vergleich unserer Resultate** ergibt, daß die Reaktion des Blutdrucks, namentlich die des systolischen, auf die verschiedenen Anforderungen hin in den meisten Fällen deutlicher ist als die der Pulsfrequenz. Diese Beobachtungen müssen über einen gewissen Schweregrad hinaus als vorübergehende kardiovaskuläre Störungen im Bilde einer vegetativen Dystonie gedeutet werden.

Die vegetative Dystonie ist zweifellos sehr häufig, offenbar eine Errungenschaft der Zivilisation. Sie soll bei 30%, nach anderen bei 50% unserer Bevölkerung vorkommen. Grundsätzlich handelt es sich nicht um eine Krankheit, sondern um ein Syndrom, das bei vielen Belastungen und ätiologisch faßbaren Krankheiten auftreten kann. In einem Teil der Fälle stellt die vegetative Dystonie einen Vorboten dar, und die Symptome sind die ersten Anzeichen einer folgenschweren Entwicklung. Fassen wir diese Reaktionsform als einen Zustand von Fehlfunktionen mannigfaltigster Spielart auf, so handelt es sich um einen Übergang von Gesundheit zu Krankheit. Wir treffen hier die Grenzvariante eines noch physiologischen oder eben beginnenden pathologischen Zustandes, wobei die optimale Funktionstüchtigkeit bereits verlorengegangen ist. Dieses Vorstadium der funktionellen Störung kann im weiteren Verlauf häufig u. a. zu zirkulatorisch bedingten Organerkrankungen führen. Die Affektion kann sich im ganzen Kreislauf auswirken und dann als arterieller Hochdruck oder Unterdruck äußern, oder sie entfaltet ihre Auswirkungen nur an einem Organ, wodurch es infolge einer Mangeldurchblutung zu zirkulatorisch bedingten Funktionsstörungen des betroffenen Organs, z. B. der Koronar- oder Hirngefäße kommen kann. Meist sind die disponierenden Faktoren von größter ursächlicher Bedeutung, und ein auslösendes Ereignis gibt nur den letzten Anstoß.

Wie wir sahen, bedeutet für einen Teil der als gesund anzusprechenden Personen das Führen eines Kraftfahrzeuges eine mehr oder weniger starke Belastung, die sich in vorübergehenden Blutdrucksteigerungen oder -senkungen sowie in Schwankungen der Pulszahl äußert.

Auf Zeit und Dauer wirken sich diese Reaktionen als kardiovaskuläre Störungen im Bilde einer vegetativen Dystonie aus und verdienen somit die größte Aufmerksamkeit der Ärzte.

Manche Fehlreaktionen, die zu einem Verkehrsunfall führen, könnten sich so bei Personen, die sonst als gesund anzusprechen sind, durch diese Reaktionen erklären lassen, was auch in forensischer Hinsicht von Bedeutung sein dürfte.

Bei allen zu diskutierenden Maßnahmen muß aber beachtet werden, daß sich die vegetative Instabilität mit ihren kardiovaskulären Auswirkungen oft durch physikalische Maßnahmen wie Ausgleichssport, Massage usw. beheben läßt.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. H. G. Bergrath u. Priv.-Doz. Dr. med. H. Valentin, Med. Univ.-Klinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616.12 : 629.114.6.072

Aus der Abteilung für Röntgendiagnostik und Strahlentherapie des Städt. Krankenhauses Bremen-Blumenthal
(Leitender Arzt: Dr. med. *W. Finck*)

Die Aufgaben der Röntgenologie im Rahmen der modernen Thoraxchirurgie*)

von W. FINCK

Zusammenfassung: Es wird ein Überblick gegeben über die vielfältige Bedeutung der Röntgendiagnostik für die Auswahl und Indikationsstellung zum thoraxchirurgischen Eingriff und für die postoperative Kontrolle hinsichtlich Erkennung und Beseitigung der verschiedensten Komplikationen.

Zur Bedeutung der Strahlentherapie für die Kombinationsbehandlung des malignen intrathorakalen Tumors wird kurz Stellung genommen.

Der Wert einer echten, freundschaftlichen Zusammenarbeit unter den medizinischen Fachgebieten wird am Beispiel der modernen Thoraxchirurgie besonders hervorgehoben.

Summary: A survey is given of the manifold significance of X-ray diagnosis for the selection and determination of an indication in thorax surgery and for post-operative control as to the recognition and elimination of the many various complications.

The significance of X-ray therapy for a combination treatment of malignant intra-thoracic tumour is briefly gone into.

The importance of genuine, friendly co-operation between the specialized fields of medicine is particularly stressed with the example of modern thoracic surgery.

Résumé: L'auteur donne un aperçu de l'importance multiple du radiodiagnostic pour le choix et l'établissement de l'indication d'une intervention thoraco-chirurgicale et pour le contrôle postopératoire en ce qui concerne le diagnostic et l'élimination des complications les plus diverses.

L'auteur prend brièvement position quant à l'importance de la radiothérapie pour le traitement combiné de la tumeur intrathoracique maligne.

Il met particulièrement en relief la valeur d'une collaboration véritable et amicale des branches spécialisées médicales et éclaire son argumentation par l'exemple de la thoraco-chirurgie moderne.

Ein besonderes Zeichen unserer Zeit ist die **Spezialisierung** und die Ausbildung von Spezialisten auf allen Gebieten des modernen Lebens. So bedauerlich diese Entwicklung in mancher Hinsicht sein mag, so notwendig und unabänderlich ist sie aber, weil der einzelne nur noch auf seinem engeren Fachgebiet Überblick und Anschluß an die rasche Entwicklung behalten kann. Wir wissen, daß es in der Medizin nicht anders sein kann als auf anderen Gebieten. — Um so bedeutsamer aber ist bei dieser Entwicklung die Zusammenfassung spezieller Fachrichtungen immer dann, wenn große Aufgaben eine gemeinsam geführte Arbeit erfordern.

Geradezu ein Musterbeispiel für erfolgreiches Zusammenwirken verschiedener medizinischer Fachrichtungen ist der Aufschwung der Thoraxchirurgie in den vergangenen zehn bis fünfzehn Jahren. Zeigt sich doch, daß die Harmonie zwischen dem Chirurgen, dem Anästhesisten, dem Internisten und dem Röntgenologen, die alle ihre Forschung in den Dienst der gemeinsamen Aufgaben stellen, — das feine, sich gegenseitig achtende Zusammenspiel aller Beteiligten — den entscheidenden Punkt darstellt, von dem Erfolg und Mißerfolg unmittelbar abhängig sind.

Die Thoraxchirurgie ist heute ein großes operatives Gebiet. Neben der Gruppe speziell geschulter Ärzte erfordert sie ein entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal und einen ziemlich großen technischen Aufwand. Aus diesem Grunde haben sich hier und dort an einzelnen Krankenhäusern Spezialabteilungen gebildet, die gewissermaßen Zentren eines bestimmten Einzugsgebietes darstellen.

Von großer Bedeutung ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Einzugsgebiet. Gerade der röntgenologisch tätige Arzt muß nicht nur die Vermutungsdiagnose stellen, er muß heute auch wissen, wo eine thoraxchirurgische Gruppe arbeitet und in welchen Fällen der chirurgische Eingriff am Thorax das Mittel der Wahl darstellen könnte. Eine Anfrage bei der Fachklinik oder eine gemeinsame Besprechung ergeben sich dann in solchen Fällen fast von selbst.

Das **Röntgenverfahren** war schon für die herkömmlichen chirurgischen Eingriffe am Thorax, im wesentlichen also für die Kollapsbehandlung, von großer Bedeutung. Indikationsstellung und Erfolgskontrolle waren hierbei schon immer eng mit der Röntgenuntersuchung verbunden. Es ist daher verständlich, daß beim Aufbau der großen Thoraxchirurgie, welche die Entfernung von Lungenteilen und ganzer Lungenflügel, Resektionen am Ösophagus, Eingriffe am Herzen usw. zum Ziele hat, das Röntgenverfahren von Anfang an das wichtigste diagnostische Hilfsmittel war und geblieben ist. Während aber auf der einen Seite die präoperativen diagnostischen Möglichkeiten für die Erarbeitung einer Operationsindikation lediglich ausgebaut und verfeinert werden mußten, war auf der anderen Seite die Röntgensymptomatik des operierten Thorax auch für den erfahrenen Untersucher bisher eine unbekannte Angelegenheit, sozusagen Neuland, das sich jeder damit Beschäftigte Schritt für Schritt erobern und aus der eigenen Erfahrung heraus kultivieren mußte.

Auf diese Weise haben eigentlich alle Fachrichtungen, deren Mitwirkung erforderlich war, aus kleinen Anfängen heraus ihre Forschung vorangetrieben und gemeinsam die Thorax-

*) Herrn Dr. med. Kurt Baden zum 60. Geburtstag gewidmet.

chirurgie auf ihre heutige, nun schon recht sichere Grundlage gestellt.

Berücksichtigt man, daß die Röntgenuntersuchung den Kranken im allgemeinen vom Anfang seiner Beschwerdeäußerung an oder sogar noch früher (wenn man an die Reihenuntersuchungen denkt) bis zur Operation und darüber hinaus in der Nachbehandlung und in der nachgehenden Fürsorge, also über viele Monate oder Jahre hinaus begleitet, so ergibt sich allein daraus das Ausmaß der Aufgabe, welches der Röntgendiagnostik auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie gestellt ist.

Diese Dinge betreffen natürlich in erster Linie den **malignen intrathorakalen Tumor.** Seine Frühdiagnose ist das Ziel aller Bemühungen, denn nach ziemlich übereinstimmenden Angaben im Schrifttum vergehen durchschnittlich immer noch acht Monate nach dem Auftreten erster Symptome, bis die Diagnose endgültig gestellt wird und eine gezielte Behandlung erfolgt. Leider wird in vielen Fällen eine wesentliche, oft wohl entscheidende zeitliche Verschiebung durch unzutreffende Beurteilung röntgenologischer und klinischer Befunde ärztlicherseits verursacht. Da das Leiden im Frühstadium im allgemeinen einen atypischen Verlauf nimmt, kommt stets der rechtzeitigen vorsorglichen Röntgenuntersuchung große Bedeutung zu. Die Untersuchung sollte schon bei leisestem Verdacht neben der Durchleuchtung die Aufnahme in zwei Ebenen umfassen, denn gerade das seitliche Bild gibt oft erst den richtigen Aufschluß und sichert die Beurteilung.

Die Aufgabe der Röntgenologie im Rahmen der modernen Thoraxchirurgie beginnt also immer schon außerhalb der Fachklinik. Dort, wo die erste Röntgenaufnahme gemacht wird und wo der erste Verdacht auftaucht, dort liegt für die Röntgenologie der erste große Prüfstein. Keineswegs ist es aber erforderlich und sogar unzweckmäßig, daß zu dieser Zeit bereits alle Spezialuntersuchungen vorweggenommen werden.

Die **Indikationsstellung zum thoraxchirurgischen Eingriff,** speziell zur Lungenresektion, ist zunächst grundsätzlich von bestimmten allgemeingültigen Fragen abhängig, die nach Möglichkeit gemeinsam erörtert werden. — Die Hauptfrage gilt der mutmaßlichen Leistung des operativen Eingriffs: Wird die Operation voraussichtlich in der Lage sein, die pathologische Veränderung vollständig zu entfernen? Ferner: Werden die verbleibenden Lungenanteile ausreichen, die physiologischen Funktionen für ein erträgliches Leben zu erfüllen? Und schließlich: Ist der übrige Organismus der Größe des Eingriffs gewachsen, werden insbesondere Herz und Kreislauf der Belastung standhalten?

Man ersieht aus der Fragestellung, daß alle Angehörigen des Teams zur Beantwortung herangezogen werden und daß der Röntgenologe stets zur Frage der Operabilität an sich und zur Lage und Größe der krankhaften Veränderung, ihrer räumlichen Ausdehnung, Umgebungsreaktion usw. Stellung nehmen muß.

Will man die Indikation ihrer Dringlichkeit nach abstufen, so steht an der Spitze der absoluten Anzeigen zweifellos die maligne Geschwulst. Wir kennen bis heute keine andere Behandlungsmethode neben der operativen Entfernung, die in der Lage wäre, eine Dauerheilung des Leidens zu erzielen. Freilich sind die Erfolgszahlen nicht hoch, aber entscheidend für den einzelnen Fall ist die Chance der Heilung, auch wenn sie noch so klein ist.

Die diagnostischen Methoden zur Erkennung und Lokalisation der krankhaften Lungenveränderungen haben mit der Verbesserung der Operationsmöglichkeiten ebenfalls eine Fortentwicklung erfahren. In der Praxis hat sich dabei wohl in jeder Klinik ein ziemlich feststehender **Untersuchungsgang** entwickelt, der aber von Klinik zu Klinik natürlich etwas unterschiedlich sein kann.

Für das Bronchial-Ca. bzw. bei seinem Verdacht wird nach Durchleuchtung und Anfertigung von Übersichtsaufnahmen in mehreren Ebenen im allgemeinen die Bronchoskopie herangezogen. Sie ist in der thoraxchirurgischen Klinik das nächstwichtige diagnostische Verfahren und muß vom Lungenchirurgen übrigens auch aus therapeutischen Gründen sicher beherrscht werden.

Kommen wir mit der Bronchoskopie nicht zum Ziel, so ist die Bronchographie in manchen Fällen in der Lage, die gewünschte Aufklärung zu geben. Häufiger jedoch haben wir an ihr keinen großen zusätzlichen Nutzen und nicht die ersehnte ideale Ergänzung zur Bronchoskopie, da außerhalb der endoskopischen Sichtzone, also weiter in die Peripherie hinein, auch die Ergebnisse der Kontrastdarstellung der Bronchialwege oft unsicher und vieldeutig sind. Die Bronchographie bleibt daher auf unklare Sonderfälle beschränkt und wird als zusätzliches Hilfsmittel für bestimmte Fragestellungen in Reserve gehalten. Ihre Durchführung als routinemäßiges Untersuchungsverfahren bei jedem Verdacht auf Bronchial-Ca. lehnen wir entschieden ab. Der Patient wird ohnehin durch diagnostische Maßnahmen überreichlich belastet.

Unter den röntgenologischen Spezialverfahren hat sich dagegen die Tomographie als wenig angreifende Untersuchung sehr bewährt. Sie trägt nicht so sehr zur Diagnose an sich bei, sondern klärt zusätzlich wichtige Fragen der präoperativen Beurteilung, so z. B. die Abgrenzung von Tumor-Kernschatten und Atelektase bzw. Entzündung, Beziehung der pathol. Veränderung zur Thoraxwand und zum Mediastinum, Feststellung von Einschmelzungen, Zustand der regionären Lymphdrüsen usw. — Hartstrahlaufnahmen, Zielaufnahmen in besonderen Durchmessern und diagnostischer Pneumothorax sind weitere röntgenologische Möglichkeiten, mit denen unklare Situationen überwunden werden können.

Das Schicksal des Karzinomträgers hängt sehr vom Zustand der regionären Lymphdrüsen im Hilus und Mediastinum sowie vom Vorliegen einer Infiltration der Mediastinalorgane durch Tumor oder Metastasen ab. Besondere röntgenologische Untersuchungsverfahren dienen dem Ziel, das Vorliegen solcher Veränderungen festzustellen und gegebenenfalls die Inoperabilität zu erkennen.

Die tatsächliche Feststellung von Drüsentumoren bleibt allerdings, wenn man von massiven Befunden absieht, immer noch problematisch, da sich häufig genug große Lymphdrüsen aus Hilus oder Madiastinum später histologisch als frei von Tumor erweisen, während in anderen Fällen zahlreiche kleine, vorher durch nichts zu erkennende Drüsen von Karzinom durchsetzt sind — oder aber einige Drüsen frei, andere dagegen befallen sind. Diese Dinge liegen also nicht so ganz einfach, und man fragt sich in diesem Zusammenhang, ob man so komplizierte und vielleicht auch nicht ganz ungefährliche Verfahren wie Angiokardiographie und Pneumomediastinum, mit denen einige Kliniken hervortreten, nicht lieber beiseitelassen soll.

In einer ganzen Reihe von Fällen ist die Diagnose trotz aller Bemühungen präoperativ nicht zu sichern. Im Schrifttum werden bis zu 25% für diese Gruppe angegeben. Hier kann im allgemeinen nur die Probethorakotomie weiterhelfen, mit der heute bei begründetem Verdacht nicht lange gezögert wird. Dieser Eingriff ist nicht schwer, sein Risiko tragbar. Gefährlicher als diese klärende Operation ist dagegen

längeres Abwarten und Hinauszögern und sogar eine etwaige vorübergehende Entlassung des Patienten zur Verlaufsbeobachtung. Auf diese Weise wird schließlich jede Aussicht auf Erfolg zunichte gemacht.

Die letzte Entscheidung über die Operabilität fällt immer erst während des Eingriffs selbst. Oft genug ist sogar bei diskretem Röntgenbefund eine Radikaloperation nur unter sehr erweiterten chirurgischen Bedingungen, z. B. Ausräumung ausgedehnter Drüsenmassen, intrakardialer Abtragung der Gefäße, Plastik des Hauptbronchus oder Mitnahme von Anteilen der Brustwand möglich. Es kommt vor, daß eine Entscheidung bei geöffnetem Thorax noch gemeinsam erarbeitet wird. Bei einer solchen Gelegenheit kann der Röntgenologe seine eigenen Feststellungen am Operationssitus überprüfen und so seine Erfahrung bereichern.

Neben dem malignen Lungentumor hat auch die Behandlung der **Tuberkulose** von der Wandlung und dem Aufschwung der Thoraxchirurgie erheblich gewonnen. Wenn auch die Indikationsstellung schwieriger ist und das sorgfältige Abwägen der Aussichten eines aktiven Vorgehens ganz andere Überlegungen erfordert, als dies beim Karzinom der Fall ist, so gibt es heute doch bestimmte Tuberkuloseformen, die möglichst einer thoraxchirurgischen Abteilung zugeführt werden sollten. Es sind im wesentlichen die chronischen Prozesse, an denen die moderne Chemotherapie keine entscheidende Änderung herbeiführen kann und bei denen alle Arten konservativer Behandlung gescheitert sind. Hier soll die chirurgische Beseitigung der Streuquelle einen Wandel im Ablauf des Leidens herbeiführen und die Grundlage zur Genesung schaffen.

Je sorgfältiger nun die Auswahl für die Operation vorgenommen werden muß, um so verantwortungsvoller ist wiederum die Aufgabe der Röntgendiagnostik, hängt es doch nicht zum wenigsten von ihr ab, ob ein Ja oder ein Nein zur Indikation gesprochen wird. Auf die Liste der Indikationen und die Einzelheiten der Untersuchungen soll nicht näher eingegangen werden. Lediglich das sogenannte Tuberkulom bedarf vielleicht einer besonderen Erwähnung. Dieser Name gilt für eine spezifische Lungenveränderung, welche wegen ihrer meist scharf begrenzten rundlichen Form im Röntgenbild an eine Geschwulst erinnert. Ihr pathologisch-anatomischer Bau kann sehr verschieden sein. Große Primärherde, gefüllte Kavernen und alte Käseherde mit fibröser Kapsel können allesamt gleiche Röntgenbilder verursachen. Wie ihr Aufbau, ist auch ihre Prognose sehr verschieden. Die Skala reicht von völlig harmlos bis höchst gefährlich im Sinne einer latenten oder akuten Streuquelle. In röntgenologischer Hinsicht ist der Fragenkomplex noch größer. Das Röntgenbild zeigt uns ja nicht etwa ein Tuberkulom, sondern einen runden Schatten, und wir sprechen in unserem Befund daher auch nur von einem Rundherd. Das große diagnostische Problem dieser Rundherde liegt nun in erster Linie in der Abgrenzung der benignen von den malignen Formen und erst in zweiter Linie in der Frage, ob es sich vielleicht um einen ruhenden oder aktiven spezifischen Herd handelt. Das Röntgenverfahren kann diese diagnostischen Probleme nicht lösen. Immer wieder wird an Hand größerer Fallzahlen festgestellt, daß weder aus der Lage in der Lunge noch aus der Schärfe der Abgrenzung, der Dichte oder der Größe des Herdes zuverlässige Hinweise entnommen werden können. In therapeutischer Hinsicht hat sich allgemein der Standpunkt durchgesetzt, daß die isolierten Lungenrundherde wegen der ungewissen Gefahr, die in ihnen steckt, operiert werden sollten und daß die Möglichkeit, dabei auch einmal ein völlig harmloses Gebilde zu erwischen und dessen Träger mit der Operation zu gefährden, in Kauf genommen werden muß.

Weitere dankbare Gebiete für die Thoraxchirurgie betreffen die **chronischen Lungenentzündungen, therapieresistenten Lungenabszesse** und bestimmte Formen der **Bronchiektasen-**Krankheit. Die Röntgendiagnostik ist auch hier mit mannigfachen Untersuchungsverfahren für Auswahl und Indikationsstellung unentbehrlich. Sie hat insbesondere beim Vorliegen von Bronchiektasen so genaue Untersuchungsergebnisse vorzulegen, daß der Chirurg in die Lage versetzt wird, das Kranke vollständig zu entfernen, alles Gesunde aber peinlich zu schonen.

Die Aufgabengebiete erstrecken sich ferner auf die **Zwerchfell-Lücken, Ösophagusstenosen** und die möglichen **Eingriffe am Herzen.** Auf dem Gebiet der Herzchirurgie beschäftigt uns vor allem die Mitralstenose, welche heute gegebenenfalls mittels digitaler Klappensprengung und ohne den exklusiven technischen Apparat einiger Großkliniken mit Erfolg operiert wird. Die entscheidende diagnostische Vorarbeit zur Auswahl und Indikation wird allerdings von kardiologischer Seite geleistet, und es muß von Fall zu Fall klinisch entschieden werden, ob auch röntgenologische Spezialmethoden, wie Tomographie des li. Vorhofs und der großen Gefäße, kymographische Studien oder Angiokardiographie, zum Einsatz kommen. Der Röntgenologe hat bei diesen Untersuchungen Gelegenheit zu enger und interessanter Zusammenarbeit mit dem Kardiologen. Er hat andererseits aber auch die Pflicht, die diagnostische Anwendung der Röntgenstrahlen in vertretbaren Grenzen zu halten und mit seiner ganzen Autorität ein Übermaß zu verhindern.

Ist der thoraxchirurgische Eingriff durchgeführt, so steht die Röntgenologie sofort vor weiteren Aufgaben.

Zur Beurteilung der postoperativ angefertigten Röntgenaufnahmen benötigt der Röntgenologe eine genaue Kenntnis des Operationsvorganges, die er sich am besten dadurch verschafft, daß er während der Operation die vorgefundene Situation mit dem Chirurgen bespricht und evtl. sogar selbst untersucht.

Das Ziel der **Nachbehandlung** ist die gute respiratorische und kardiale Funktion sowie die Verhütung einer Infektion und einer Thromboembolie.

Grundsätzlich hat die Entfernung von Lungengewebe zwei Probleme zur Folge, die je nach Größe der Resektion an Bedeutung gewinnen:

1. Das Problem der verkleinerten Atmungsfläche,
2. dasjenige des Leer-Raumes, der im operierten Hemithorax verbleibt.

Die praktische Bedeutung dieser Folgezustände ist bei der subsegmentalen und segmentalen Resektion klein. Bei der Lobektomie hat der Ausfall an Atemfläche ebenfalls keine große Bedeutung, wenn die übrige Lunge gesundes Parenchym besitzt. Der entstandene Leer-Raum hat dagegen nach einer Lappen-Entfernung besondere Bedeutung, da er durch Ausdehnung bzw. Überblähung der verbliebenen Lappen möglichst ganz ausgefüllt werden soll. Um diesen Vorgang zu erleichtern, wird eine Pleura-Drainage angelegt, wodurch das auftretende Exsudat entfernt und die Restlunge in ihrer Ausdehnung unterstützt wird. Die tägliche Röntgen-Untersuchung der ersten Zeit ist das beste Mittel, diese Vorgänge zu beobachten und etwaige Komplikationen sofort zu erkennen.

Anders sind die Folgezustände nach Pneumonektomie: das Röntgenbild zeigt postoperativ schon am folgenden Tage einen Seropneumothorax, welcher früher

mit Rücksicht auf die Bronchus-Naht zunächst drainiert wurde. Heute wird der Erguß auf Grund bewährter Nahttechnik mit Pleura-Abdeckung ruhig belassen und es wird lediglich zur Sicherheit ein abgeklemmtes Rohr für die ersten Tage eingelegt. Die regelmäßige röntgenologische Überwachung gilt dem Erguß-Stand, der Belüftung und Durchblutung der gesunden Lunge sowie der Lage des Mediastinums. Die ständige Beobachtung ermöglicht es, durch geeignete Maßnahmen (Punktion oder Nachfüllung) den Ausgleich zu steuern und große Schwankungen des Mediastinums zu vermeiden, die immer zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können.

Im Laufe vieler Wochen und Monate verwandelt sich der Seropneumothorax des lungenleeren Raumes durch allmähliche Organisation in einen Fibrothorax, welcher an der totalen Verschattung mit den Zeichen starker Schrumpfung und einer Mediastinalverziehung röntgenologisch zu erkennen ist. Unter diesen Bedingungen tritt nicht selten eine zunehmende kardiovaskuläre Insuffizienz ein, welche die Schwierigkeiten der verringerten Atemkapazität noch erhöht. — Man ist jedoch in der Nachkontrolle pneumonektomierter Patienten immer wieder erstaunt, wie groß die individuelle Anpassungsfähigkeit an eine allmählich eintretende starke Mediastinal-Verlagerung ist und wie wenig das Ausmaß der schließlich erreichten Verziehung im Röntgenbild einen Rückschluß auf den Zustand des Kranken erlaubt.

Das **Problem der Leerraum-Bekämpfung** ist zweifellos noch mitten in seiner Entwicklung. Es ist für den Röntgenologen deswegen interessant und wichtig, weil er sich zukünftig in seiner diagnostischen Arbeit mehr und mehr mit den Operationsfolgen am Thorax wird beschäftigen müssen.

Von den zu erwartenden Folgezuständen thoraxchirurgischer Eingriffe muß man die **postoperativen Komplikationen,** die das Leben des Operierten in der Zeit der Nachbehandlung bedrohen, abtrennen. Unter den Frühkomplikationen hat die *Dys- bzw. Atelektase* die größte Bedeutung. Ihre Ursache ist meistens in einer Bronchial-Verstopfung innerhalb der Restlunge oder in der kontralateralen Lunge zu suchen. Sie entsteht gerne durch Blutgerinnsel oder zähes Sekret, welches der Pat. nicht abhusten kann. Auch Kompressionsatelektasen infolge einer massiven Erguß-Bildung oder einer Nachblutung in die Pleura kommen vor. Die ständige Röntgen-Überwachung gibt Aufschluß über die bestehende Situation und entscheidet über Durchführung und Dauer der endobronchialen Saugbehandlung, mit der die Störung in den meisten Fällen überwunden werden kann.

In den Bereich der Komplikationen, zu deren Erfassung von der Röntgenologie ein Beitrag erwartet wird, gehören ferner die *kardialen Störungen* infolge primären Herzversagens oder plötzlicher Kreislauf-Überlastung. Neben entsprechender Herzbehandlung muß man bei ausgeprägtem Lungenödem das Bronchial-System sofort leersaugen, da der Operierte sonst erstickt.

Eine andere bedrohliche Situation kann durch eine *Insuffizienz der Bronchial-Naht* entstehen. Spannungs-Pneumothorax oder Aspiration in die Gegenlunge zwingen immer zu raschem Handeln. Auch nach Überwindung der akut-bedrohlichen Folgen führt die Bronchus-Insuffizienz im allgemeinen zur Infektion mit bleibender Fistel und Empyem. Eine Thorakoplastik ist in solchen Fällen unvermeidbar.

Die richtige Deutung pathologischer Schattenbilder der operierten Lunge ist im ganzen gesehen eine schwierige Aufgabe, die nur in engem Kontakt mit der Klinik gelöst werden kann. Selten ist eine einzige Ursache für die auffällige Intransparenz verantwortlich, vielmehr überlagern sich gerne die Zeichen der Stauung und Exsudation, der Dystelektasen und des Pleurabeschlags, so daß die gewohnten Kriterien verlorengehen oder zweifelhaft werden. — Aus dem Komplex der Befunde die richtige Erkenntnis herauszuholen, auf die es ankommt, ist selten leicht, manchmal sogar unmöglich.

Wie steht es in diesem Zusammenhang mit der Bedeutung der **Strahlentherapie?** — Nach dem augenblicklichen Stand der Entwicklung hat die Röntgentherapie keineswegs den Ehrgeiz, auf dem Gebiet der intrathorakalen malignen Tumoren mit der chirurgischen Behandlung zu konkurrieren. Trotz des vielfach enttäuschenden Ausgangs einer Operation und trotz der geringen Erfolgszahlen muß die immerhin bestehende Möglichkeit einer Heilung dafür maßgebend sein, dem operablen Kranken die Resektion anzuraten. Die Strahlentherapie fügt sich in diesen Fällen in den Rahmen der Zusatz-Behandlung und hat auch so ihren Wert ganz zweifellos unter Beweis gestellt.

Der Wert einer Strahlenbehandlung besonderer intrathorakaler Tumorformen, etwa der Lymphosarkome und Lymphogranulome des Mediastinums sowie der inoperablen Oesophagus-Karzinome, ist allgemein bekannt und anerkannt. Einzelheiten der Technik und Methodik sollen nicht erörtert werden.

Die Verantwortung, die uns mit der Entscheidung über die Art der Behandlung eines intrathorakalen Tumors im Einzelfall auferlegt ist, gebietet stets eine gemeinsame Beratung und erfordert die Aufstellung eines Behandlungsplanes, der von allen Beteiligten gutgeheißen wird. Die primäre Strahlenbehandlung sollte also nur nach einer solchen Konsultation begonnen werden.

Wenn eine Operation nicht in Frage kommt, ist die Möglichkeit einer Strahlenbehandlung genau zu prüfen. Es soll weder grundsätzlich bestrahlt werden im Sinne des „ut aliquid fiat", noch darf man eine Bestrahlung von vornherein verwerfen, da sie angeblich doch nicht hilft! Vielmehr muß man sich darüber klar werden, daß die Strahlenbehandlung mit individueller Anpassung ihrer Applikationsweise und Dosierung wohl in der Lage ist, die Überlebenszeit zu verlängern, zumindest diese Überlebenszeit erträglich zu machen und zu erleichtern. Von der Kunst, den Zustand des Kranken strahlentherapeutisch richtig einzuschätzen, ist freilich auch der kleinste Erfolg abhängig, und es sollte daher selbstverständlich sein, daß der Radiologe nach eigener Prüfung des klinischen Bildes über den Einsatz der Strahlentherapie entscheidet.

Die präoperative Strahlenbehandlung hat sich auf dem Gebiet der intrathorakalen Tumoren bisher nicht einbürgern können. Wer verschiedentlich erlebt hat, wie rasch ein zunächst noch anscheinend operabler Lungen-Tumor bronchoskopisch inoperabel werden kann, wenn aus irgendwelchen Gründen und Rücksichten einige Wochen abgewartet werden muß, der wird auch dem Zeitverlust, den eine Vorbestrahlung mit sich bringt, skeptisch gegenüberstehen.

Anders verhält es sich mit der Kombination von Operation und Nachbestrahlung. Nach jeder erfolgreichen Operation eines Lungentumors sollte die Frage der postoperativen Bestrahlung erörtert und individuell entschieden werden. Wenn die Operation nicht radikal sein konnte und wenn die histologische Untersuchung der entfernten regionären Drüsen eine Beteiligung nachweisen konnte, so führen wir die Behandlung nach Möglichkeit durch und streben eine Herddosis von 3—4000 r an, die wir in 4—5 Wochen erreichen.

Eine sogenannte prophylaktische Nachbestrahlung führen wir bisher nicht durch.

Natürlich muß im Bestrahlungsfall der Zustand des Patienten die Behandlung oder vielmehr den Behandlungsbeginn erlauben. Im allgemeinen läßt sich nämlich erst während der Bestrahlungsserie, bei der übrigens auch nie die weitere Zusatz-Therapie im Sinne *Kirchhoffs* versäumt werden darf, feststellen, ob der Patient der Belastung einer Strahlenbehandlung gewachsen ist oder nicht. Sinkt der Allgemeinzustand unter der Bestrahlung stärker ab, so darf man die Durchführung nicht erzwingen. Um so dankbarer sind dann aber diejenigen Fälle, die sich während unserer Röntgen-Therapie von der Operation und von ihrem Leiden erholen.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. Finck, Leitender Arzt am Krankenhaus Bremen-Blumenthal.

DK 616 - 073.75 : 617.54 - 089

Aus der Chirurg. Abt. des Städt. Krankenhauses München rechts der Isar (Chefarzt: Prof. Dr. med. *Georg Maurer*)

Die Flußsäureverätzung der Haut und ihre Behandlung

von U. SCHMIDT-TINTEMANN

Zusammenfassung: Flußsäureverätzungen sind relativ selten, jedoch in zahlreichen Industriebetrieben möglich. Ein Arbeitsunfall gibt Veranlassung, auf die erheblichen toxischen Veränderungen hinzuweisen, die sich beim Auftreffen der Säure auf der Haut ergeben.

Summary: Burns by fluorhydric acids occur relatively seldom but are possible in many industrial plants. An accident at work leads us to point out the considerable toxic changes which result when the acid hits the skin.

Résumé: Les cautérisations par l'acide fluorhydrique sont relativement rares; néanmoins elles sont possibles dans un grand nombre d'industries. Un accident du travail fournit l'occasion d'attirer l'attention sur les modifications toxiques considérables provoquées par l'entrée en contact de l'acide avec la peau.

Trotz einiger Veröffentlichungen im medizinischen Schrifttum mit Beschreibung weitgehender Gewebszerstörungen nach Verätzungen der Haut durch Flußsäure sind Prognose und Therapie dieser Verletzung vielfach unbekannt, wie folgender **Fall** zeigt:

Am 8. 6. 1959 gegen 17 Uhr benutzte eine Chemotechnikerin eine Mullkompresse, die mit 40%iger Flußsäure getränkt war. Sie hielt den feuchten Tupfer knapp 1 Minute lang mit den bloßen Fingerspitzen des 2. und 3. Fingers sowie des Daumens der rechten Hand. Anschließend wusch sie sich die Hände mit Wasser und Seife. Gegen 22 Uhr wachte sie wegen beginnender Schmerzen in den Fingerspitzen 1, 2 und 3 der rechten Hand auf. Gegen 1 Uhr nachts zeigten sich eine weißliche Verfärbung an der Spitze des Zeigefingers und eine Rötung am Endglied des Mittelfingers. Die Schmerzen an den betroffenen Fingerspitzen nahmen ständig zu und strahlten in die Hand sowie den Unterarm aus. Per os eingenommene Analgetika blieben wirkungslos. — Die Pat. suchte daher gegen 2 Uhr nachts eine Klinik auf. Hier wurde sie wegen der Geringfügigkeit ihres Leidens wieder nach Hause geschickt. In einer anderen Klinik, die sie am Morgen des 9. 6. gegen 7.30 Uhr aufsuchte, erhielt sie (auf eigenes Anraten) lokal Magnesiumpaste aufgetragen. Trotz weiteren Einnehmens von Analgetika trat kein Nachlassen der Schmerzen ein. Am 9. 6. gegen 15.30 Uhr suchte sie eine 3. Klinik auf. Borsalben-Umschläge ergaben keine Linderung der Beschwerden. Gegen 11 Uhr vormittags am 10. 6. erhielt die Pat. durch den Hausarzt Injektionen von Progresin und Lokastin. — Um 17 Uhr am 10. 6. wurde in der Nothilfe unseres Hauses eine Umspritzung des bereits nekrotischen Gewebes an den Fingerspitzen 1—3 rechts mit 10%igem Calcium gluconicum durchgeführt. Es trat vorübergehend ein Nachlassen der Schmerzen ein. Am Morgen des 11. 6. haben wir die blaugrün verfärbten, glasig verquollenen Nekrosen, die am Zeigefinger bis zum Knochen reichten, von den Fingerspitzen abgetragen. Die Nägel wurden extrahiert. — Die histopathologische Untersuchung des entfernten Gewebes zeigte als Folge der Verätzung hämorrhagische Nekrosen, die sich bereits im Zustand fortschreitender eitriger Demarkation befanden. Deutlich war der Zerfall der Leukozyten. An den Gefäßen fielen Ektasien, wohl als Folge von Gefäßlähmung, auf. Es bestand kein Nachweis von Thromben; dagegen zeigten sich ausgebreitete perivaskuläre Hämorrhagien.

Die Pat. wurde unmittelbar nach dem Abtragen des nekrotischen Gewebes schmerzfrei. Ein Fort- und Tieferschreiten der Nekrosen wurde bei täglicher Wundkontrolle nicht beobachtet. Ebenso zeigte die Röntgenkontrolle der Finger der rechten Hand kein Übergreifen des zerstörenden Vorgangs.

Während die Fingerkuppe des 3. Fingers und des Daumens bei Spontanheilung ein funktionell und ästhetisch gutes Ergebnis zeigten, wies die Spitze des 2. Fingers eine unzureichende Unterpolsterung der Haut auf. Wir nähten in den Defekt einen gestielten Lappen mit reichlichem Unterhautfettgewebe aus dem rechten Daumenballen ein. Bei ungestörten Wundverhältnissen konnte er nach 14 Tagen durchtrennt werden. — Die Pat. zeigt jetzt im Bereich der betroffenen Finger keine Bewegungseinschränkung; die taktile Gnosis ist ungestört.

Zum Unterschied der Ätzwirkung anderer bekannter Säuren neigt die Flußsäure zu umfangreicher flächenhafter Ausdehnung und zu anhaltender Tiefenwirkung, wobei Knochen und Gelenke nicht verschont bleiben. Der Grad der Gewebsschädigung wird durch ihre Konzentration und ihre Einwirkungsdauer auf die Haut bestimmt. Wasserfreie Flußsäure zerstört die Haut unmittelbar. Gegenüber dieser Sofortwirkung steht die Spätwirkung nach einer gewissen Latenzzeit bei Verletzungen mit niederen Konzentrationen. Flußsäureverätzungen mit Verdünnungen unter 60% (die handelsübliche ist 40%ig) pflegen zunächst harmlos auszusehen. Die Haut ist unauffällig, sie wird erst nach einigen Stunden weißlich; bei ständig progressivem Verlauf sind Blasenbildung sowie Ödem und Nekrose der tieferen Schichten zu beobachten. Die Schmerzen sind erheblich. Analgetika, ja selbst Opiate versagen.

Wässerige Flußsäurelösungen bis zu 10% sind bei kurzer Einwirkungszeit und vollständiger Entfernung für die Haut unschädlich.

Die chemischen Vorgänge, die sich nach Benetzen der Haut mit Flußsäure abspielen und die zum toxischen Geschehen im tieferliegenden Gewebe führen, sind im einzelnen noch unbekannt. Durch die mannigfaltigen Gegengiftwirkungen im Organismus ergeben sich die verschiedensten theoretischen Möglichkeiten. Ob die vorgestellten Reaktionen, die meistens aus der Chemie des Reagenzglases hergeleitet werden, im Verband des Organismus maßgeblich sind, ist zweifelhaft. Nach *Haar* dürfte die starke Tiefenwirkung der Flußsäuremoleküle auf ihrer Lipoidlösungsfähigkeit beruhen. Sie können daher durch die Haut in die Tiefe eindringen und das Gewebekalzium ausfällen. Die Folge eines solchen Vorgangs bedeutet Zell- und Gewebstod.

Die Eigenart der Flußsäureverletzung erfordert in jedem Fall eine sofortige und spezifisch wirksame ärztliche Behandlung. Nach tierexperimentellen Versuchen von *Fredenhagen* hat sich auch klinisch die örtliche Kalziumbehandlung bewährt. Diese Therapie soll dahin zielen, die toxische Fluorwirkung des gewebeeigenen Kalzium bei Bildung von unlöslichem Kalziumfluorid aufzuheben.

Das Bayerische Landesinstitut für Arbeitsmedizin hat für die ärztliche **Behandlung von Flußsäureverletzungen** folgende **Richtlinien** angegeben:

1. Bei Frühfällen soll sofort der Versuch gemacht werden, noch auf der Haut die Flußsäure unschädlich zu machen. Dies erfolgt durch Auftragen einer Kalzium- oder Magnesiumpaste als Dauerverband oder Baden und Verbinden der verletzten Stelle mit Kalzium- bzw. Magnesiumoxyd-(20%ig)-Lösung.

2. Als Methode der Wahl dient bei Früh- und allen verspäteten Fällen das sofortige Um- und Unterspritzen der betroffenen Stellen (auch bei scheinbar geringfügigen Hautveränderungen) mit Calcium gluconicum (10%ig), an den Fingern bis auf das Periost. Anschließend wird noch ein Bad der geschädigten Region in Calcium gluconicum für 20 Minuten empfohlen, dann Dauerverband mit Kalzium- oder Magnesiumoxyd-(20%ig)-Paste. Die Behandlung soll laufend wiederholt werden.

Haar berichtet über 7 Fälle, die 3 bis 17 Stunden nach der Flußsäureverätzung in seine Behandlung kamen und bei denen sich das sofortige Um- und Unterspritzen des Gewebes mit Calcium gluconicum voll bewährt hat. Das sicherste Zeichen für den Erfolg ist das Nachlassen des Schmerzes. Solange er jedoch noch anhält, wird weiter lokal behandelt. Eine Gewebsschädigung wurde selbst bei dreimaliger Injektion von Calcium gluconicum innerhalb von 24 Stunden nicht beobachtet.

Bei einer Behandlung mit Magnesiumsulfat sah *Beck* keine Besserung des örtlichen Befundes.

Nach den bisherigen Erfahrungen kommt die Flächenausdehnung der Nekrose nach Flußsäureverätzung frühestens nach 5 Wochen zum Stillstand.

Schuermann berichtet über einen Unfall, bei dem ein Chemiestudent die Finger der rechten Hand aufsteigenden Flußsäuredämpfen in einer Zeit von etwa 1—2 Minuten ausgesetzt hatte. Es kam zu einer schweren Verstümmelung der rechten Hand mit Zerstörung der Phalangen.

Auch *Beck* schildert eine Verätzung mit unverdünnter Flußsäure, welche die Arbeiterin einer Glühbirnenfabrikation betraf. Die Pat. kam 24 Stunden nach dem Unfall zur Behandlung. Betroffen waren der rechte Zeigefinger und Daumen. Die unmittelbar einsetzende Nekrose zog sich von den Endgelenken beider Finger bis zu den Grundgelenken und mußte schrittweise abgetragen werden.

Wenn auch die von uns vorgestellte Patientin erst 48 Stunden nach der Verletzung einer wirksamen spezifischen Therapie zugeführt wurde, so haben die geringe Konzentration der Flußsäure und ihre kurze Einwirkungszeit den gutartigen Verlauf maßgeblich beeinflußt. Wichtig scheint uns jedoch auch das radikale Ausschneiden der Nekrosen zu sein, um damit eine rechtzeitige Gewebsentlastung herbeizuführen.

Schrifttum: Beck: Zbl. f. Chir., 75 (1950), S. 414. — Bredemann: Berlin 1956, Akademie-Verlag: Biochemie und Physiologie des Fluors und der industriellen Fluor-Rauchschäden (1929). — Fredenhagen: Z. anorg. und allg. Chemie, 178, S. 292. — Haar: Med. Klin., 49 (1954), S. 339. — Howard, L. D.: Zit. n. St. Bunnell: Surgery of the Hand, Philadelphia, I. B. Lippincott Comp. (1944). — Schürmann: Dermat. Wschr., 104 (1937), S. 661. — Wieland u. Kurtzahn: Nannyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 97 (1923), S. 498.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Ursula Schmidt-Tintemann, Städt. Krankenhaus r. d. I., Chirurg. Abt., München 8, Ismaninger Str. 22.

DK 616.5 - 002.4 - 02 : 546.161

Aus der Medizinischen Univ.-Klinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. *K. Voit)*

Zum klinischen Wirkungsbereich moderner Sulfonamide der Sulfanilidodiazinreihe

von BERNHARD KNICK

Zusammenfassung: Die klinisch-therapeutischen Eigenschaften des 2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin-Präparates Pallidin wurden an einem umfassenden Krankengut untersucht. Die hauptsächlichen Kriterien dieses protrahiert wirkenden Sulfonamids sind geringe Toxität, gute bakteriostatische Aktivität, vor allem gegenüber Erregern der Pneumokokken-, Strepto- und Staphylokokkenreihe, günstige Gewebspenetration bei niedriger Nierenclearance und ausreichend schnelle Elimination, Eigenschaften, die eine niedrige Dosierung, optimale Verträglichkeit und konstante therapeutische Gewebskonzentrationen bedingen. Klinische Bedeutung, Vorzüge und Grenzen der modernen Sulfonamidindikationen wurden speziell diskutiert.

Summary: The clinico-therapeutic properties of the 5-methyl-sulfadiazin preparation, Pallidin, were examined on numerous patients. The main criteria of this sulphonamide, acting protractedly, are low toxicity; good bacteriostatic activity, especially against exciters of the pneumocci, streptococci, and staphylococci group; favorable tissue penetration at low kidney clearance; and sufficiently quick elimination. These are properties which demand low dosage, optimum tolerance, and constant therapeutic tissue concentrations. A special discussion was made of clinical significance, advantages and limits of modern sulphonamide indications.

Résumé: Les propriétés clinico-thérapeutiques de la pallidine, produit à base de 5-méthyl-sulfadiazine, ont été étudiées par l'auteur sur la base d'un important effectif de malades. Les critériums principaux de ce sulfamide à action prolongée sont une toxicité faible, une excellente activité bactériostatique, surtout à l'égard des agents pathogènes de la série des pneumocoques, des streptocoques et des staphylocoques, une pénétration favorable de tissus avec basse clearance rénale et une élimination suffisamment rapide, autant de propriétés qui conditionnent une faible posologie, une tolérance optimum et des concentrations tissulaires constantes. L'auteur discute de façon toute spéciale l'importance clinique, les avantages et les limites des modernes indications des sulfamidines.

Die moderne Chemotherapie bakterieller Infektionen, an deren Aussichten noch *E. von Behring* und *P. Ehrlich* Zweifel äußerten, wurde durch die Entdeckung der bakteriostatischen Sulfonamidwirkung *(Domagk, Mietzsch, Klarer)* eingeleitet. Nachdem die klinische Bedeutung der Sulfonamidderivate insbesondere durch die Antibiotika der Breitspektrum-Indikationen in den Hintergrund gerückt worden war, hat sich nunmehr eine Periode historischer **Restauration der Sulfonamide** angeschlossen.

Für die erneute Zuwendung zur Sulfonamidbehandlung sind verschiedene Gründe verantwortlich. Die klinischen Möglichkeiten der Chemotherapie konnten durch Entwicklung optimaler Sulfonamide und Sulfonamid-Additionspräparate mit ausgezeichneten antibakteriellen, klinisch-pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften, protrahierter Wirkung und vermindertem Sensibilisierungsvermögen vollkommener gestaltet werden. Chemische Abwandlungen veränderten die Eliminationseigenschaften der Präparate, so daß eine relative Dosisreduktion gegenüber den früher erforderlichen, oft mit erheblichen Nebenerscheinungen verbundenen hohen Dosierungen möglich wurde. Durch die Herausbildung einer speziellen klinischen Differentialtherapie mit gezielten bakteriellen Indikationen auf Grund spezifischer Resistenzbestimmungen erfolgte eine subtile Abgrenzung der Sulfonamidindikationsgebiete gegenüber den Kardinalindikationen der Antibiotika, während angesichts unerwünschter Komplikationen (Sekundärinfektionen, Keimresistenz, Sensibilisierung u. a.) die antibiotische Behandlung vorsichtiger als zuvor gehandhabt wurde. Die Anwendung von Sulfonamidderivaten ließ sich auf Krankheitsgebiete beschränken, bei welchen eine zuverlässige Wirkung vorauszusetzen war, so daß sich ein weitgehend einheitliches Wirkungsspektrum der Sulfonamide ergab. Resistente Erregertypen bilden sich im Gegensatz zum Verhalten bakterieller Erreger gegenüber antibiotischen Mitteln bei Sulfonamidbehandlung selten aus. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die Möglichkeit der einfachen oralen Verabreichung, verbunden mit äußerster Wirtschaftlichkeit *(Lehr, Walter, Siegenthaler)*. Darüber hinaus kann eine Kombination von Sulfonamidderivaten mit Antibiotika die Wirkungsbereiche wechselseitig ergänzen, ein Vorzug, welcher insbesondere bei Indikationen langfristiger, mehrdimensionaler Chemotherapie (Endokarditis, septische Prozesse, protektive Chemotherapie bei Anwendung von Kortikosteroiden) genutzt werden kann.

In letzter Zeit hat sich das Interesse der klinischen Medizin auf **prolongiert wirkende Derivate** konzentriert, nachdem Sulfonamide mit niedriger Nieren-Clearance entdeckt wurden, welche in geringster Dosierung wirksame Blut- und Gewebs-

konzentrationen erzielen *(Litchfield, Neipp, Mayer, Goldhammer, Bünger, Wilutzki* u. a.). Es handelt sich dabei um Verbindungen folgenden Charakters:

1. Sulfadimethoxin,
2. Sulfamethoxypyridazin,
3. Sulfaphenylpyrazol.

Bedeutsam wurden weiterhin die Verbindungen der Sulfapyrimidinreihe.

Die genannten Sulfonamidverbindungen sind durch eine prompte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt charakterisiert, wobei innerhalb weniger Stunden nach oraler Verabreichung therapeutisch wirksame Blut- und Gewebsspiegel resultieren. Die modernen Langzeitsulfonamide sind zudem durch einen niedrigen Azetylierungsgrad gekennzeichnet, eine Eigenschaft, die für die bakteriostatische Wirkung von Bedeutung ist, da nur die freie Substanz chemotherapeutische Effekte ausübt *(Litchfield)*. Entscheidend ist die schnelle Diffusion der therapeutischen Verbindung in das Gewebe und die Körperflüssigkeiten bei relativ langsamer Ausscheidung, welche durch eine starke Verzögerung des Konzentrationsanstiegs im Harn gegenüber dem Blut bei niedriger Nierenclearance bedingt ist *(Neipp, Mayer, Roepke, Litchfield)*. Die Präparate sind bei saurem Milieu gewöhnlich von guter Löslichkeit. Nach einmaliger oraler Zufuhr von Depot-Sulfonamiden wurden jeweils hohe Blutkonzentrationen erzielt, welche bei Sulfaphenylpyrazol nach 4, bei Sulfadimethoxin nach 6 und bei Sulfamethoxypyridazin den Ausgangswert nach 7 Tagen erreichten, wobei die Halbwertszeit zwischen 34^h *(Schoog)* und 42^h *(Nichols, Finland)* lag. Wirksame Blutkonzentrationen treten innerhalb der ersten 4 Stunden auf. Die therapeutischen Blut- und Gewebskonzentrationen der chemotherapeutischen Substanz gestatten eine Verabreichung in 24stündigen Intervallen. Gegenüber den früher gebräuchlichen Sulfonamiden wird nur $^1/_4$ bis $^1/_8$ der bisher erforderlichen Dosis benötigt. Gewöhnlich reichen zur Erzielung therapeutischer Blutkonzentrationen zwischen 6—12 mg% Initialdosen von 1,0 und Erhaltungsdosen von 0,5 g pro die aus. Mit Rücksicht auf die Verwendung derart niedriger Sulfonamiddosen ergibt sich, daß so gut wie keine klinischen Nebenerscheinungen der Medikation resultieren *(Rentchnick, Siegenthaler, Lagier, Walter)*.

Der Blutspiegel der therapeutischen Substanz gestattet nur in Verbindung mit dem Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe einen Rückschluß auf die erzielbaren Gewebskonzentrationen, welche für die Infektionsbeeinflussung entscheidend sind. Dieser Verteilungskoeffizient ist bei den einzelnen Präparaten unterschiedlich, bei den neueren Retard-Sulfonamiden kann eine Gewebsanreicherung bis zu 80% der Blutkonzentrationen erwartet werden. Eine spezifisch organotrope Wirkung bestimmter Präparate im Sinne einer chemotherapeutischen Organaffinität wurde nicht beobachtet *(Walter)*. Bei den verschiedenen Präparaten variiert der Azetylierungs- und damit der Inaktivierungsgrad der aromatischen Aminogruppe durch körpereigene Fermentsysteme in Blut und Harn zwischen 10—60%, wobei die Exkretion in Form der hochlöslichen Glucuronidbindung erfolgt.

Es wurde zusätzlich versucht, durch chemische Abwandlung der Struktur von Sulfonamiden noch eine weitere Steigerung der Verträglichkeit ohne Verlust des antibakteriellen Effektes zu erreichen. Ein Erfolg dieser Bemühungen war insbesondere bei Derivaten der Sulfadiazinreihe mit ihren guten Diffusions- und Löslichkeitseigenschaften zu erwarten. Ein derartiges, prolongiert wirksames substituiertes Sulfanilidodiazin mit optimal antibakterieller Wirkung bei Verabreichung niedriger Dosen wurde uns in Form des **Pallidins*)** für die klinische Eignungsprüfung zur Verfügung gestellt. Es handelt sich chemisch um das 2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin. Im folgenden kann über klinisch-therapeutische Erfahrungen auf Grund einer umfassenden Kasuistik berichtet werden.

*) Pallidin der E. Merck-A.G. (Darmstadt), der wir für die Überlassung klinischer Versuchsmengen zu danken haben.

Das Präparat wurde erstmalig von *Kimmig* an der Streptokokken-*Aronson*-Sepsis im Mäuseversuch getestet. Bei weiteren tierexperimentellen Versuchsanordnungen zeigte das Derivat sowohl bei Streptokokken- als auch bei Salmonellen-Infektionen eine dem Sulfadiazin mindestens gleichwertige bakterielle Schutzwirkung *(Hepding, Hoffmann, Wahlig)*. Der prolongierte Effekt des Präparates war bei der Streptokokken-*Aronson*-Infektion noch am 4., bei Infektion mit hämolytischen Streptokokken noch am 8. Tag nach Applikation nachweisbar.

Untersuchungen zum **Vergleich konventioneller „Spitzensulfonamide" der Sulfadiazinreihe mit neueren Depot-Sulfonamiden** fielen zugunsten des Pallidins aus (Tab. I).

Tabelle I
(nach *Hepding, Hoffmann* und *Wahlig)*

Präparat	Strept. Aronson Dos. cur. 50 g/kg	Strept. haemolyticus Dos. cur. 50 g/kg
Pallidin	0,05	0,0036
Sulfadiazin	0,08	0,0025
Sulfaphenazol	0,1	0,23
Sulfamethoxypyridiazin	⁒	0,0036
Sulfadimethoxin	⁒	0,016
Sulfamerazin		0,011

In gleichem Sinne wurde die **Depotwirkung** der Substanz tierexperimentell vergleichend studiert. Analog kamen Blutspiegeluntersuchungen mit Pallidin zur Durchführung, welche hohe 24-Stunden-Konzentrationen aufzeigten *(Hepding)*. Befunde dieser experimentellen Untersuchungen sind aus Tab. II ersichtlich.

Tabelle II
Rattenblutspiegel nach einmaliger Verabreichung von Pallidin

Blutentnahmen	Präparate: Sulfamethoxypyridazin		Sulfaphenazil		2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin		Sulfadiazin	
	Ges.	frei	Ges.	frei	Ges.	frei	Ges.	frei
1. Probe (1 Stunde nach Behandlungsbeginn)	5,6	6,0	9,5	9,1	3,7	3,7	4,55	4,45
2. Probe (24 Stunden nach Behandlungsbeginn)	2,85	2,5	4,2	3,8	4,6	4,5	1,0	1,05

Für die Beurteilung der therapeutischen Potenz entscheidend jedoch waren die Befunde der Untersuchung von **Gewebskonzentrationen.** Aus der graphischen Darstellung (Abb. 1) ist ersichtlich, daß —

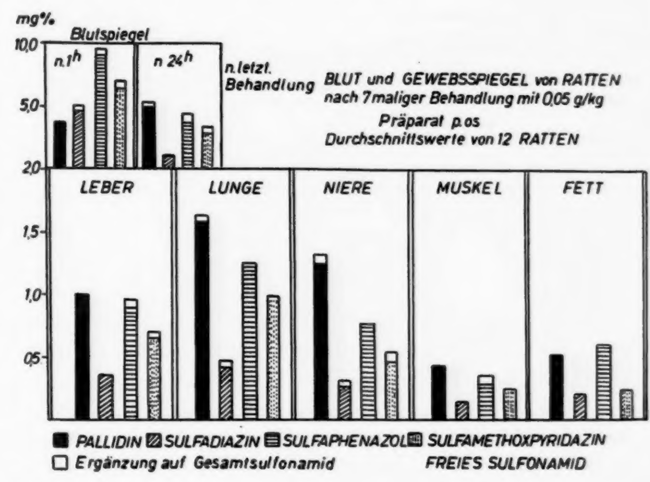


Abb. 1

bei annähernd gleichen Blutkonzentrationen — die Gewebsspiegelwerte von Pallidin eindeutig höher als bei anderen Präparaten liegen *(Hepding)*. Bei Nephrektomiepräparaten wurden nach oraler Gabe von 0,5 Pallidin/die Gewebskonzentrationen von 1,8 mg in 100 g Substrat bestimmt. Pharmakologische Toxizitätsprüfungen ließen eine ausgezeichnete Verträglichkeit relativ hoher Dosen des Präparates erkennen. Für die klinische Applikation war im Hinblick auf die bei Sulfonamidverabreichung häufig zu beobachtende Kristallurie eine gewisse Vorsicht bei gestörter Nierenfunktion angezeigt.

Zur klinischen **Verträglichkeitsprüfung** wurde Pallidin in verschiedensten Dosierungen bei 25 stoffwechselgesunden Probanden verabreicht, die nicht an einer infektiösen Krankheit litten. Die genannten Fälle waren nicht mit anderen Präparaten vorbehandelt worden. Bei Verabreichung gestufter Tagesdosen bis zu 6 g, maximal über einen Zeitraum bis zu 12 Wochen gegeben, ließ sich eine optimale subjektive und objektive Verträglichkeit des Präparates konstatieren. Selbst bei inadäquaten Maximaldosen, welche nach den experimentellen Voruntersuchungen zu hohen Blut- und Gewebsspiegeln kumulieren, ergaben sich weder subjektive Nebenerscheinungen noch objektive Alterationen der klinisch-chemischen Befunde. Psychotrope Effekte waren nicht zu beobachten. Auch Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes wurden in keinem der Prüfungsfälle registriert. Eine hypoglykämisierende Wirkung war an Hand von Untersuchungen der Blutzuckertagesprofile nicht objektivierbar. Entsprechende Ergänzungsuntersuchungen mit vergleichenden Traubenzuckerdoppelbelastungen nach *Staub-Traugott* zeigten keine wesentliche Abweichung des Kurvenverlaufs in Vor-, Test- und Nachperiode. Durchgeführte hämatologische (rotes und weißes Blutbild, Sternalpunktat), hepatologische (Serumlabilitätstests, Elektrophoresediagramm, Bromthalein - Clearance) und enzymchemische Kontrollen (SGOT, SGPT, MDH, 1-Phospho-Fruktaldolase) bei langfristiger Applikation erbrachten keinen Hinweis auf eine pathologische Beeinträchtigung bestimmter Organsysteme. Die Überprüfung der Retentionsstoffe im Blut fiel stets normal aus. Renale oder neurologische Ausfallserscheinungen kamen nicht zur Beobachtung; eine Elektrolyt- oder Diuresebeeinflussung war gleichfalls nicht zu konstatieren. Befunde von Blutspiegeluntersuchungen nach Verabreichung unterschiedlicher Tagesdosen bei Stoffwechselgesunden sind im folgenden auf Tab. 3 dargestellt.

Tabelle III

Pallidin-Konzentrationen in Blut und Harn bei unterschiedlicher Dosierung (24-Stunden-Werte nach einmaliger Verabreichung; Bestimmung nach *Bratton* und *Marshall)*

Fall-Nr.	orale Dosis	Blut freies	Blut gesamt	Harn freies	Harn gesamt
1.	0,25 g	1,6	1,9 mg⁰/₀	9,0	13,0 mg⁰/₀
2.	0,5	2,2	2,6	20,0	26,0
3.	0,5	2,2	2,4	22,0	30,0
4.	0,5	2,5	2,7	16,5	24,0
5.	0,5	2,7	3,4	13,0	20,5
6.	1,0	3,8	4,3	13,5	17,0
7.	1,0	3,0	3,5	23,0	34,0
8.	1,0	4,4	5,1	25,5	37,0

Zur **klinischen Überprüfung der antibakteriellen Wirksamkeit** kam Pallidin bei insgesamt 78 Krankheitsfällen verschiedenster Erkrankungsgruppen des internen Fachgebietes zur Anwendung. So wurden 24 bronchopulmonale Erkrankungen (Lobär- und Bronchopneumonien, fieberhafte Bronchitiden), 8 Fälle von Bronchiektasie und chronisch-eitriger Bronchitis, 3 Endokarditiden, 12 Gastroenteritiden, 12 Zystopyelitisfälle, 3 chronische Pyelonephritiden, 2 tonsilläre Anginen und 14 fieberhafte Affektionen der Gallenwege unter Pallidin-Behandlung klinisch, bakteriologisch und röntgenologisch verfolgt. Unsere Erfahrungen stimmen im ganzen mit denen anderer Untersucher, welche moderne Retard-Sulfonamide verwandten *(Bachmann, Bünger, Essellier, Germer, Hanslik, Ruiz Torres, Siegenthaler, Vinnicombe* u. a.) überein.

Dosierung: Als Initialdosis wurde für die antibakteriellen Behandlungsindikationen eine Dosierung von 1—2 g für die ersten beiden Behandlungstage, als weitere Tagesdosis bis zur klinischen Restitution 0,5 g (1 Tablette) verwandt. Nach promptem Auftreten eines maximalen Initial-Serumspiegels, der sodann durch niedrige Erhaltungsdosen gehalten wird, ergibt sich gewöhnlich ein Diffusionsgleichgewicht mit relativ hohen Gewebskonzentrationen freien Sulfonamids *(Hepding)*. Nach den vorliegenden Erfahrungen ist eine Erhaltungsdosis von 0,5 g pro die für eine ausreichende bakteriostatische Wirkung auch bei langfristigen Behandlungsindikationen genügend. Die Anfangsdosis von 1 g pro die dürfte für akute, hochfieberhafte Krankheitsfälle indiziert sein, bereits am 2. oder 3. Behandlungstag kann auf eine Erhaltungsdosis von 0,5 g pro die reduziert werden. Leichtere Erkrankungen wurden durchgehend mit einer Tagesdosis von 0,5 g behandelt. Die Behandlungsdauer betrug maximal 12 Wochen, bei mittelschweren Behandlungsfällen konnte das Präparat rezidivfrei nach 10- bis 14tägiger Applikation abgesetzt werden. Die mittlere Gesamtdosis belief sich auf 12—15 g.

1. Bronchopulmonale Krankheiten:

Der chemotherapeutische Effekt war nach klinischen und röntgenologischen Kriterien bei akuten pneumonischen und bronchogenen Prozessen mit Pneumo-, Strepto- und Staphylokokkenbesiedelung ausgezeichnet, wenn die Therapie früh begonnen wurde. Lediglich bei schwersten Pneumonien wurde die zusätzliche Anwendung antibiotischer Mittel, ggf. auch in Verbindung mit Kortikosteroiden, erforderlich. Die prolongierte Sulfonamidwirkung ist weiterhin für die Therapie chronisch-bronchitischer Zustände und Bronchiektasien, bei bakterieller Mischflora in Kombination mit Chloramphenicol oder Tetracyclin, besonders geeignet.

2. Gastrointestinale Krankheiten:

Bei unspezifischen Gastroenteritiden konnten wir mit Pallidin in relativ kurzer Zeit gute klinische Erfolge erzielen. Die Entfieberung bei akuten Darminfektionen trat innerhalb der ersten drei Behandlungstage ein. Gleichzeitig sistierten die gastrointestinalen Ausfallserscheinungen. Ein Vorzug der Sulfonamidtherapie gegenüber den Breitspektrumantibiotika ist die Eigenschaft, daß eine Veränderung der Magen-Darm-Flora nicht erfolgt und durch diese bedingte Sekundärerscheinungen nicht zu befürchten sind.

3. Krankheiten der Gallenwege:

Die Ausscheidung von Pallidin durch das Leber-Gallen-System ist besonders günstig (Abb. 1). Die Verwendung dieses Präparates zur Behandlung von Erkrankungen der Gallenwege ist daher im besonderen indiziert. Akute und chronische Cholezystitiden sowie sulfonamidempfindliche Cholangitisfälle reagierten in einem Anteil unserer Kasuistik prompt auf die angewandte Chemotherapie. Bei älteren Menschen mit hartnäckigen Koliinfektionen der Gallenwege sind die Erfahrungen dagegen nicht so günstig, so daß eine antibiotische Behandlung vorzuziehen ist. Erkrankungen, die auf Koli-Enterokokken-Erreger und Keime der Proteus-Gruppe zurückzuführen waren, sprachen weniger gut auf Pallidin an.

4. Krankheiten der ableitenden Harnwege:

Die Beobachtung des Therapieverlaufs bei Affektionen des Urogenitaltrakts bestätigte die bereits bei den intestinalen und Gallenwegserkrankungen referierte Erfahrung, daß Erkrankungen durch Koli-, Proteus- und Enterokokkeninfektionen oft nicht hinreichend durch die Sulfonamidtherapie erfaßt werden. Hier war die synergistische Anwendung von Antibiotika unumgänglich. Bei zystitischen Erkrankungen, Zystopyelitis, chronischer Pyelonephritis, Prostatitis und Adnexitiden ist die Pallidin-Therapie bei entsprechender Erregerempfindlichkeit indiziert; für die Langzeitbehandlung chronischer Pyelonephritisfälle dürfte die Sulfonamidanwendung über Monate, phasisch mit Antibiotika-Stoßbehandlungen kombiniert, die erfolgreichste Therapiemethode darstellen. Eine vollständige Sanierung der Harnbefunde ist nicht immer zu erzielen, wobei destruierende Veränderungen (Strikturen, Prostatahypertrophie, Urolithiasis u. a.) häufig eine Rolle spielen; veränderte Durchblutungsverhältnisse im narbigen Strikturengebiet oder bei chronisch-destruierenden Gewebsalterationen sind für die unzureichende chemotherapeutische Zugänglichkeit verantwortlich zu machen. Niereninsuffizienzzustände sind Kontraindikationen für die kumulierende Retard-Sulfonamidtherapie.

5. Vorbeugende Indikationen:

Die Sulfonamidtherapie wurde aus prophylaktischer Indikationsstellung nach operativen Eingriffen, endoskopischen Untersuchungen (retrograde Pyelographie, Zystoskopie, Bronchoskopie), bei Tonsillitis, rheumatischen Grunderkrankungen und zum chemotherapeutischen Schutz bei Tonsillektomie, Zahnextraktionen und langfristiger Kortikosteroidanwendung verwandt. Hierbei bewährt sich die niedrige Dosierbarkeit. Eine Exazerbation latenter Infektionen wurde unter der therapeutischen Abschirmung in keinem der behandelten Fälle beobachtet.

6. Kombinierte Indikationen:

Bei zahlreichen Erkrankungen ist eine Kombination von Sulfonamiden mit antibiotischen Mitteln klinisch überlegen. Hierfür kommen nach klinischer Erfahrung Meningitiden der Pneumo- und Meningokokkenreihe, Grippeinfektionen, *Friedländer*-Pneumonie, Brucellosen und Aktinomykosen in Betracht. Weiterhin ist die Kombinationsbehandlung über lange Dauer bei bakterieller Endokarditis, chronisch-eitrigen bronchopulmonalen Prozessen und Affektionen des Urogenitaltrakts von großem Vorteil, da eine mehrdimensionale Therapie optimale Heilerfolge zeitigt. Auch unsere Erfahrungen bei mehrdimensionaler Chemotherapie unter Einschaltung von Pallidin waren im ganzen günstig.

Aus dem gegebenen Überblick über die internistischen Indikationen für moderne Sulfonamide und speziellen klinischen Behandlungserfahrungen mit dem Sulfanilidodiazinderivat Pallidin kann die Berechtigung abgeleitet werden, in der klinischen Kausaltherapie bakterieller Infektionen sowie in der Infektprophylaxe protrahiert wirksame Sulfonamidpräparate häufiger und vielseitiger einzusetzen als dies seither infolge Verleitung zu oftmals nicht indikationsgerechter Antibiotikamedikation der Fall war. Die modernen Sulfonamidderivate haben dank ihrer ökonomischen Dosierbarkeit, des umschriebenen bakteriostatischen Wirkungsspektrums und optimaler Verträglichkeit in der gezielten Differentialtherapie innerer Erkrankungen wieder größere Bedeutung erlangt.

Schrifttum: Bachmann, D., Pauly, H. u. Schmidt, W.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1497. — Bratton, A. C. a. Marshall, E. K.: J. biol. Chem., 128 (1939), S. 537. — Bünger, P.: 2. Internat. Kongr. f. Infektionspathologie, Mailand, 6.—10. 5. 1959; Ärztl. Forsch., 14 (1960), S. 52. — Domagk, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 380; Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 16. — Essellier, F. A., Hûnzi, H. u. Goldsand, R.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 813. — Germer, W.: Therapiewoche, 9 (1958), S. 14; Med. Welt (1960), S. 90. — Goldhammer, H.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1488. — Hanslik, L. u. Poppe, A.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1704. — Hepding, Hoffmann u. Wahlig: Persönl. Mitt.; Arzneimittelforsch. (1960) (im Druck). — Kimmig, I.: Münch. med. Wschr. (1960) (im Druck). — Lang, W.: M.-Kurse ärztl. Fortbild., 9 (1959), S. 5. — Lagier, J., Wackenthaler, D. u. Rentchnick, P.: Med. Hyg., 16 (1959), S. 297. — Lehr, D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 473. — Litchfield, J. T.: I. Symposium Internat. de Chimiotherap. antiinfect., Genf, 12./13. 9. (1959). — Mietzsch, F. u. Klarer, I.: Med. u. Chem. Abh. I. G. Farbenind., 4 (1943), S. 73. — Neipp, L. u. Mayer, R. L.: N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 448. — Neipp, L., Padowetz, W., Sackmann, W. u. Tripod, J.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 34. — Nichols, R. L. u. Finland, M.: Lab. Clin. Med., 49 (1957), S. 410. — Rentchnick, P.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 362; Méd. Hyg., 17 (1959), S. 179. — Röpke, R. R., Naren, Th. u. Mayer, E.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 457. — Ruiz-Torres, A.: Münch. med. Wschr., 100 (1958); S. 1611; Medizinische (1959), S. 1167. — Schoog, M.: Arzneimittelforsch., 8 (1958), S. 197. — Siegenthaler, W.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 275; 1er Symposium internat. de Chiniotherap. antiinfect., Genf, 12./13. 9. (1959); Méd. Hyg., 17 (1959), S. 485. — Vinnicombe, J.: Antibiot. Med., 5 (1958), S. 474. — Walter, A. M.: M.-Kurse ärztl. Fortbild., 7 (1957), S. 130. — Wilutzki, H.: Berl. Med. (1959), S. 60.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. B. Knick, Medizinische Universitätsklinik Mainz, Langenbeckstraße 1.

DK 615.778.25 - 03 Pallidin

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *E. Wollheim*)

Der diuretische und antihypertensive Effekt von Hydrochlorothiazid*)

von. H. E. SCHÄFER

Zusammenfassung: Es wird über die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid, die Beeinflussung der Nierenfunktion und der Serummineralien sowie die beobachteten Ausscheidungsionogramme bei Gesunden und Ödemkranken berichtet.

Summary: A report is made on the diuretic effect of hydro-chlorothiazid, the effect on kidney functioning and serum minerals as well as on the observed excretion ionograms in healthy persons and in those suffering from edemas.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de l'action diurétique exercée par l'hydrochlorothiazide, au sujet de l'influencement du fonctionnement des reins et des substances séro-minérales, de même qu'au sujet des ionogrammes d'élimination obervés chez des sujets bien portants et des œdémateux.

Das Wirkungspotential von Hydrochlorothiazid ist gegenüber den bisher gebräuchlichen peroralen Diuretizis wesentlich größer und in seiner Wirkungsweise im Hinblick auf die Mineralausscheidung den Quecksilberdiuretizis ähnlich. Nur bei prolongierter Verabreichung des Präparates in hoher Dosierung sind als Nebenwirkungen hypokaliämische und hypochlorämische Zustandsbilder zu beobachten. In der Therapie von dekompensierten Leberzirrhosen wurden präkomatöse Erscheinungen nicht gesehen.

Zu den Kontraindikationen zählen schwere tubuläre und glomeruläre Insuffizienzen.

Der antihypertensive Effekt tritt gegenüber dem Chlorothiazid deutlicher in Erscheinung, was wahrscheinlich auf einer stärkeren Natriumdiurese beruht. Die bekannte Blutdrucksenkung durch Serpasil und Nepresol wird durch Hydrochlorothiazid erheblich verstärkt. Insbesondere kann bei malignen Hypertonien ohne Zeichen einer nachweisbaren Niereninsuffizienz ein guter Behandlungserfolg erzielt und auf die Therapie mit Ganglienblockern weitgehend verzichtet werden.

Der Wirkungsmechanismus von Hydrochlorothiazid ist sowohl im Hinblick auf die Diuresesteigerung als auch auf den antihypertensiven Effekt noch ungeklärt.

Die Entwicklung des Sulfonamidderivates Azetolamid (*Roblin u. Mitarb.* 1950) stellte in der Therapie Ödemkranker selbst unter Berücksichtigung der im Vergleich zu den quecksilberhaltigen Diuretika nicht so effektiven Diurese und der sich bei kontinuierlicher Therapie entwickelnden metabolischen Azidose einen gewissen Fortschritt dar. Der Wirkungsmechanismus des Sulfonamidderivates Azetolamid ist bekannt: Es kommt zu einer Karboanhydrasehemmung im Tubulusepithel und einer damit verbundenen Einschränkung der Bikarbonatrückresorption (*Pitts u. Mitarb.*). Die stets gleichzeitig vorhandene gesteigerte Kaliumausscheidung im Urin ist als indirekte Folge der Karboanhydrasehemmung zu erklären, da Kalium die Funktion der fehlenden Wasserstoffionen beim Austausch gegen Natrium übernimmt (*Berliner, Kennedy* und *Orloff*).

Novello und *Sprague* (1957) synthetisierten ein weiteres Sulfonamid, das sie als **Chlorothiazid** bezeichneten. Dieses Sulfonamid bewirkte in vitro und in vivo eine weniger deutliche Karboanhydrasehemmung, die Bikarbonatdiurese war geringer, und erstmals bewirkte dieses Sulfonamid eine gesteigerte Chloridausscheidung (*Beyer*). Der Nachteil dieses Diuretikums bestand, insbesondere bei prolongierter Verabreichung in einer oft zur Hypokaliämie führenden Kaliumdiurese (*Richterich; Richterich, Spring* und *Thönen; Chart, Renzi, Barret* und *Sheppard; Bayliss, Marrack, Rees* und *Zilva*) und speziell wurden bei der Behandlung dekompensierter Leberzirrhosen präkomatöse und komatöse Zustandsbilder beobachtet (*Rissel u. Mitarb.*).

In der Weiterentwicklung diuresefördernder Medikamente aus der Sulfonamidreihe berichten *de Stevens u. Mitarb.* (1958) über die Synthese von **Hydrochlorothiazid,** das sich chemisch vom Chlorothiazid lediglich durch die Hydrogenierung mit zwei Wasserstoffatomen am heterozyklischen Ring unterscheidet.

Chlorothiazid

Hydrochlorothiazid

*) Hydrochlorothiazid (6-Chlor-7-sulfamyl-3, 4-dihydro-1, 2, 4-benzo-thiadiazin-1, 1-dioxyd) ist unter dem Markennamen ESIDRIX, CIBA AG, Basel, im Handel.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen erwies sich dieses neue Sulfonamid Hydrochlorothiazid wesentlich wirksamer als Chlorothiazid, wobei die Karboanhydrasehemmung geringer und die Chlorid- und Natriumausscheidung erheblich vermehrt waren. *(De Stevens u. Mitarb.; Chart u. Mitarb.)* In der Folgezeit wurden Hydrochlorothiazid den verschiendensten klinischen Prüfungen unterzogen. Aus zahlreichen Arbeiten ergeben sich gegenüber den Azetazolamiden folgende Unterschiede:

1. gesteigerte Wirkung der Chlorid- und Natriumausscheidung bei Reduzierung der Kaliumexkretion *(Richterich u. Mitarb.; Losse u. Mitarb.; Mertz u. Schettler; Moyer u. Mitarb.; Herrmann u. Mitarb.; Rissel u. Mitarb.; u. a.)*

2. fehlende Entwicklung einer metabolischen Azidose und dadurch bedingte Selbsthemmung des Wirkungspotentials *(Richterich u. Mitarb.; Rissel u. Mitarb.; Holtmeier u. Martini; u. a.)*

3. antihypertensiver Effekt und Potenzierung der Wirkung von Rauwolfia-Alkaloiden und Ganglienblocker. *(Ford; Esch u. Mitarb.; Herrmann u. Mitarb.; Losse u. Mitarb.; u. a.)*

In der vorliegenden Arbeit soll über unsere **eigenen Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid** berichtet werden, wobei wir an Hand von Einzelfällen neben der tabellarischen Auswertung die Wirkungsweise und die therapeutische Wertigkeit besprechen wollen.

Material und Methodik

1. Normalfälle:

5 stationär behandelte Pat., die keine Zeichen einer kardiovaskulären oder renalen Erkrankung boten. Neben Gewichts-, Temperatur- und Pulskurven wurden tägliche Blutdruckmessungen ausgeführt. Vor und nach einer Therapieperiode von 5 Tagen mit jeweils 100 mg Hydrochlorothiazid wurden im Serum Rest-N, Harnsäure, Kochsalz, Chlorid, Natrium und Kalium bestimmt. Neben täglichen Urinkontrollen wurde die Nierenfunktion zu Beginn und nach Abschluß der Behandlung mittels der Phenolrotprobe und der Kreatinin-Clearance untersucht. Die Ausscheidung der Mineralien im Urin wurde fortlaufend geprüft, wobei Natrium-, Kalium- und Chloridgehalt bestimmt wurden.

Die Kostform dieser Patienten entsprach der bei uns üblichen Normalkost (= etwa 12 g NaCl, 3 g Kalium).

2. Ödemkranke:

Bei den 15 Ödemkranken (6 dekompensierte Leberzirrhosen, 1 Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag, 1 Amyloidnephrose, 7 kardiovaskuläre Plusdekompensationen wurden die Untersuchungen im gleichen Sinne wie bei den Normalfällen ausgeführt. Lediglich die Diät wurde hier kochsalzfrei gestaltet, d. h. die Kost enthielt weniger als 1 g NaCl bei 3 g Kalium.

3. Hypertoniker:

Behandelt wurden insgesamt 20 essentielle Hypertoniker, wobei nach einer Vorperiode von mindestens 5 Tagen eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid oder Serpasil-Nepresol eingeleitet wurde. Ohne bestimmte Auswahl wurde anschließend mit einer freien Kombination von Hydrochlorothiazid-Serpasil-Nepresol oder mit dem fabrikfertigen Kombinationspräparat Adelphan-Esidrix*) behandelt.

Unter diesen Patienten fanden sich zwei maligne Hypertonien. Mineralausscheidungsuntersuchungen, Nierenfunktionsprüfungen usw. wurden im gleichen Sinne wie bei den Normalfällen ausgeführt. Die Kostform wurde bei den Ödemkranken salzfrei gestaltet.

*) Adelphan-Esidrix (Markenname der Fa. CIBA AG)
0,1 mg Reserpin, 10 mg Nepresol, 10 mg Hydrochlorothiazid (Esidrix)

Ergebnisse:

Die kontinuierliche Verabreichung von Hydrochlorothiazid über einen Zeitraum von 5 Tagen bewirkt in einer Tagesdosis von 100 mg bei Normalpersonen, d. h. bei solchen, die keine kardiovaskulären Erkrankungen oder renale tubuläre oder glomeruläre Funktionsstörungen aufwiesen, eine in allen Fällen nachweisbare geringe Harnsäurevermehrung im Serum. Im Mittel beträgt die Steigerung 21% und geht nicht konform mit einer Rest-N-Steigerung bzw. mit einer Einschränkung der tubulären Nierenfunktion. Diese lag sowohl bei den Untersuchungen in der Vorperiode als auch während der Therapie sowie in der Nachbeobachtungszeit im Bereich der Norm. Die durchgeführten Phenolrot-Teste sind in Tab. 1 aufgeführt und geben die zahlenmäßigen Verhältnisse wieder. In gleichem Sinne ist eine Einschränkung der glomerulären Funktion, die mit Hilfe der Kreatinin-Clearence geprüft wurde, nicht eingetreten. Die durchgeführten Urinuntersuchungen wiesen in keinem Falle eine Abweichung von der Norm auf, und insbesondere wurde keine Eiweißausscheidung oder eine Erythrourie im Sinne einer tubulären Insuffizienz beobachtet. Die Serum-Mineralien ließen bei der über 5 Tage verabreichten Dosis von je 100 mg Hydrochlorothiazid keine signifikante Änderung erkennen. Insbesondere entsprachen die Kalium- und Chloridwerte den Ausgangsbestimmungen.

Tabelle 1

A

Name	Alter	Gew.	RRmmHg	Rest-N mg%	Harns. mg%	NaCl mg%	Na + mg%	K + mg%	PSP %	Kreat. mg%	Clear. ccm/min
S. A.	33	53	125/65	35,8	4,1	596	394	15,8	37,6	1,35	118
F. E.	35	79	120/80	34,0	3,8	580	320	15,3	39,5	2,7	133
H. M.	47	65,9	115/80	29,7	3,8	564	316	17,2	37,7	1,35	144
D. F.	46	46,9	110/90	37,8	4,4	582	322	17,0	31,5	1,35	139
S. H.	35	56	120/65	36,8	4,3	590	312	16,4	36,3	1,42	125

B

Gew.	RRmmHg	Rest-N	Harns.	NaCl	Na +	K +	PSP	Kreat.	Clear.
53,3	120/80	35,6	4,3	580	318	15,1	39,5	1,4	120
79,3	120/80	31,0	4,3	589	312	13,4	30,7	1,6	138
66,5	115/80	32,2	5,1	554	303	15,2	32,2	1,45	131
45,4	110/80	45,5	5,7	—	335	16,0	48,0	1,65	130
55,5	120/75	31,5	4,8	568	308	16,0	34,6	1,35	128

Normalfälle (Blutchemismus, Blutdruck, Gewicht, Nierenfunktion)
A = vor der Behandlung
B = nach der Behandlung mit Hydrochlorothiazid. 5 Tage je 100 mg.

Der Blutdruck war bei allen Patienten normal und zeigte unter fortlaufender Kontrolle während der Therapiedauer keine Änderung. Auf Grund dieser Befunde sowie der Befunde an nicht hypertonen Ödemkranken, kann festgestellt werden, daß der normale Blutdruck durch Hydrochlorothiazid nicht beeinflußt wird. Subjektive Beschwerden wurden bei den gesunden Probanden nicht beobachtet.

Die Diuresen waren bei völligem Fehlen einer Wasserretention unauffällig, wie aus den Gewichtskontrollen in Tab. 1 ersichtlich ist. Die Mineralausscheidung ist in Tab. 2 zusammengestellt. Es wurden in allen 24-Std.-Harnportionen Bestimmungen von Natrium, Kalium und Chlorid durchgeführt und daraus die Mittelwerte rechnerisch erhoben. Bei der zugeführten Normalkost, die in unserer Klinik etwa 12 g NaCl und 3—4 g Kalium enthält, ergeben sich gegenüber dem äquimolaren Verhältnis von Na^+ / Cl^- im Hinblick auf die Ausscheidung erhebliche Unterschiede. Die Chloridausscheidung überwiegt bei weitem die Natriumausscheidung, und der errechnete Quotient beträgt im Mittel 0,48 bei einer Schwankungsbreite zwischen

0,57 und 0,4. Diese Zahlen sind bezüglich der Chlorid- und Natriumausscheidung Summationswerte aus den Diuresen von 5 Tagen bei jeweiligen Einzelbestimmungen in den 24-Std.-Portionen. Die Kaliumausscheidung läßt beträchtliche Schwankungen erkennen, was wohl weitgehend auf eine unterschiedliche Kaliumzufuhr in der Nahrung zu beziehen ist. Im Mittel liegt die Kaliumausscheidung bei 1996 mg täglich und dürfte somit bei einer entsprechenden Normalkost abgedeckt sein.

Tabelle 2

Mittelwerte der Mineralausscheidung im Urin unter einer Medikation von tägl. 100 mg Hydrochlorothiazid über 5 Tage

Name	Na^+ mg	K^+ mg	Cl^- mg	Quotient Na^+/Cl^-
S. A.	2001	1826	4618	0,43
F. E	3817	3613	7237	0,53
H. M.	2781	1562	4660	0,57
D. F.	2085	1325	5214	0,4
S. H.	2499	1502	4901	0,51

Die Ergebnisse der Hydrochlorothiazidtherapie bei Ödemkranken sollen zunächst an Hand der Epikrise eines Patienten mit postdystrophischer, posthepatitischer dekompensierter Leberzirrhose besprochen werden, da hier die prolongierte Behandlung zur Frage der Wertigkeit des Präparates einige Aufschlüsse gibt.

Fall H. K., 31 J., männl., Reg.-Nr. 2026/59 (s. Abb. 1). Es handelte sich bei dem Pat. um eine postdystrophische, posthepatitische dekompensierte Leberzirrhose mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus, der bei einer Kostform von 160 g KH, 140 g Eiweiß und 40 g Fett einer Insulinsubstitution von täglich 60 E. Depot-Insulin bedurfte. Die Diät war kochsalzfrei, der Kaliumgehalt schwankte zwischen 3 und 4 g pro die.

Vor der am 7. 1. 1959 erfolgten Klinikaufnahme wurden von dem behandelnden Hausarzt insgesamt 9 Aszitespunktionen im Abstand von 10 Tagen durchgeführt. Bei der Aufnahme: Mächtiger Aszites, longitudinal-abdominale Venenerweiterungen, Ösophagusvarizen, *Spider* naevi, Palmarerythem; laparoskopisch: atrophische Leberzirrhose mit portaler Hypertension, histologisch: deutl. Bindegewebsvermehrung mit zelliger Infiltration, Hämochromatose; Blutchemismus: Rest-N: 28,0 mg%, Bilirubin: 1,4 mg%, Thymol, *Takata* und Kadmium: + +, *Mancke-Sommer* 30 mg%, Thromboplastinzeit 30%, Eisen im Serum: 105 γ%, C-17-Ketosteriode 3 mg%, Elektrophorese: Albumin: 30%, Globulin α_1 3,9%, α_2 5,7%, β 16,8%, γ 43,6%, Aldolase 12,7 E, Transaminase 176 E, Natrium: 288 mg%, Kalium: 14,8 mg%, Kalzium 9,9 mg%, NaCl: 590 mg%.

Nach durchgeführter Laparoskopie am 5. Tage des stationären Aufenthaltes wird wegen des raschen Nachlaufens des Aszites neben der beschriebenen Kostform eine Therapie mit Leberhydrolysat und Hydrochlorothiazid, tägl. 100 mg, eingeleitet. Der Gewichtsverlust während der ersten Therapieperiode (5 Tage je 100 mg Hydrochlorothiazid) beträgt 6,8 kg, und das Gewicht fällt nach einer Behandlungspause von 3 Tagen bei erneutem Einsatz der Therapie von 65 kg auf 60,5 kg ab. Es beträgt also der Gesamtgewichtsverlust innerhalb von 10 Tagen 11,3 kg. Das Verhalten des Blutdruckes weist, abgesehen von einer einmal zu beobachtenden Hypotonie (90/70 mm Hg), keine Besonderheiten auf. Diese Hypotonie stellt eine indirekte Reaktion auf die Hydrochlorothiazidtherapie dar und ist gleichzusetzen mit den Hypotonien bei Hypovoluminämien nach Aszitespunktionen und akuten Blutverlusten im Sinne einer einfachen Gefäßinsuffizienz *(Wollheim)*.

Bei der Betrachtung der Serum-Mineralien tritt im Behandlungsverlauf eine kontinuierliche Senkung der Kaliumwerte in Erscheinung. Diese therapeutische Nebenwirkung erreicht am 23. Tage der Behandlung mit einem Wert von 11,4 mg% ihren Höhepunkt, wobei jedoch keine klinischen Zeichen einer Hypokaliämie zu verzeichnen waren. Besonders auffällig ist in diesem Falle das Verhalten von Natrium, das zunächst während der Therapie keine wesentlichen Schwankungen aufweist und zum Zeitpunkt der Hypokaliämie eine Hypernatriämie mit einem Wert von 394 mg% festgestellt werden kann. Der Chloridspiegel im Serum liegt dabei an der unteren Grenze der Norm. Im Hinblick auf die Mineralien Natrium und Kalium tritt also hier ein gegenseitiges Wechselspiel in Erscheinung, wobei der Organismus möglicherweise versucht, das vorliegende Kaliumdefizit durch eine Natriummobilisation auszugleichen. Wahrscheinlich ist durch die Möglichkeit dieses Ausgleiches der klinische Symptomenkomplex einer Hypokaliämie zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Erscheinung getreten. Die Diuresen stehen mit diesem Geschehen in einem direkten Zusammenhang. Es ist aus Abb. 1 ersichtlich, daß zum Zeitpunkt der Hypokaliämie die Diuresen eingeschränkt und die Kaliumausscheidung im Urin möglicherweise schon Tage vorher, sicher aber während der Hypokaliämie die Natrium- und Chloridausscheidung übersteigt. Bei der durchgeführten Substitution mit Kaliumchlorid, also einer gleichzeitigen Zufuhr von Kalium- und Chlorionen, kommt es zu einem raschen Ausgleich der Serummineralien, und jetzt setzen erneut große Diuresen ein. Bis zum Abschluß der Behandlungsperiode treten unter einer Kaliumchloridsubstitution von tgl. 3 g keine pathologischen Schwankungen der Serummineralien und Chloridwerte in Erscheinung.

Die Nierenfunktion zeigte zu Beginn der Behandlung sowohl tubulär als auch glomerulär eine deutliche Funktionseinschränkung. Nach erfolgter Kompensation der vorliegenden Leberzirrhose werden Tubulus- und Glomerulusfunktion normal, wobei diese Befunde, wie auch unsere Untersuchungen bei anderen Ödemkranken verschiedenster Genese, einer besonderen Hervorhebung bedürfen und für die geringe Toxizität des Präparates sprechen.

Die bei dem genannten Pat. nach 4 Monaten durchgeführte Kontrolluntersuchung zeigt unter der fortgeführten Therapie mit Leberhydrolysat, der entsprechenden Diät und zweimal 50 mg Hydrochlorothiazid pro Woche eine kompensierte Leberzirrhose ohne Verschiebung im Mineralhaushalt oder Unverträglichkeitserscheinungen subjektiver Art.

Von den weiteren klinischen Beobachtungen während der Hydrochlorothiazidtherapie ist insbesondere hervorzuheben, daß von 17 Ödemkranken (kardiovaskuläre Plusdekompensationen, Amyloidnephrosen, Leberzirrhosen) insgesamt 13 eine tubuläre Insuffizienz *(Wollheim)* leichten bis mäßigen Grades aufwiesen. Diese wird in 5 Fällen durch die eingeleitete Therapie nicht verschlechtert, und weiterhin zeigen sogar 5 Pat. eine Besserung der tubulären Funktion, gemessen an dem deutlichen Anstieg der Phenolrotausscheidung. Andererseits zeigen aber 3 Pat. eine Verschlechterung einer bereits bestehenden ausgeprägten tubulären Insuffizienz, die in einem Fall zu einer tubulären Urämie führte. Es ist demnach zu fordern, daß bei Verdacht auf das Vorliegen einer tubulären Funktionseinschränkung vor bzw. während der Hydrochlorothiazidtherapie die Prüfung der tubulären Nierenfunktion erfolgt, um zusätzliche nephrotoxische Schädigungen rechtzeitig zu erkennen und verhüten zu können. Mineralhaushaltsstörungen oder Hypochlorämien sind nur bei prolongierter Therapie zu erwarten. Die durch die Diuresen auftretenden Mineralverluste können weitgehend aus der Ödemflüssigkeit ersetzt werden. Wenn die Therapie fälschlicherweise über den Zeitpunkt der notwendigen Ödemausschwemmung fortgesetzt wird, erhöht sich die Gefahr eintretender Mineralhaushaltstörungen. Bei Pat. mit kardiovaskulärer Plusdekompensation, die eine entsprechende Digitalisierung erhielten, traten unter der zusätzlichen Therapie mit Hydrochlorothiazid trotz großer Diuresen keine Zeichen einer Begünstigung etwaiger Digitalisintoxikationen auf. 3 Fälle von plusdekompensiertem Cor pulmonale wiesen nur eine geringe Ansprechbarkeit des Präparates, gemessen an der eintretenden Diurese, auf. (Eine

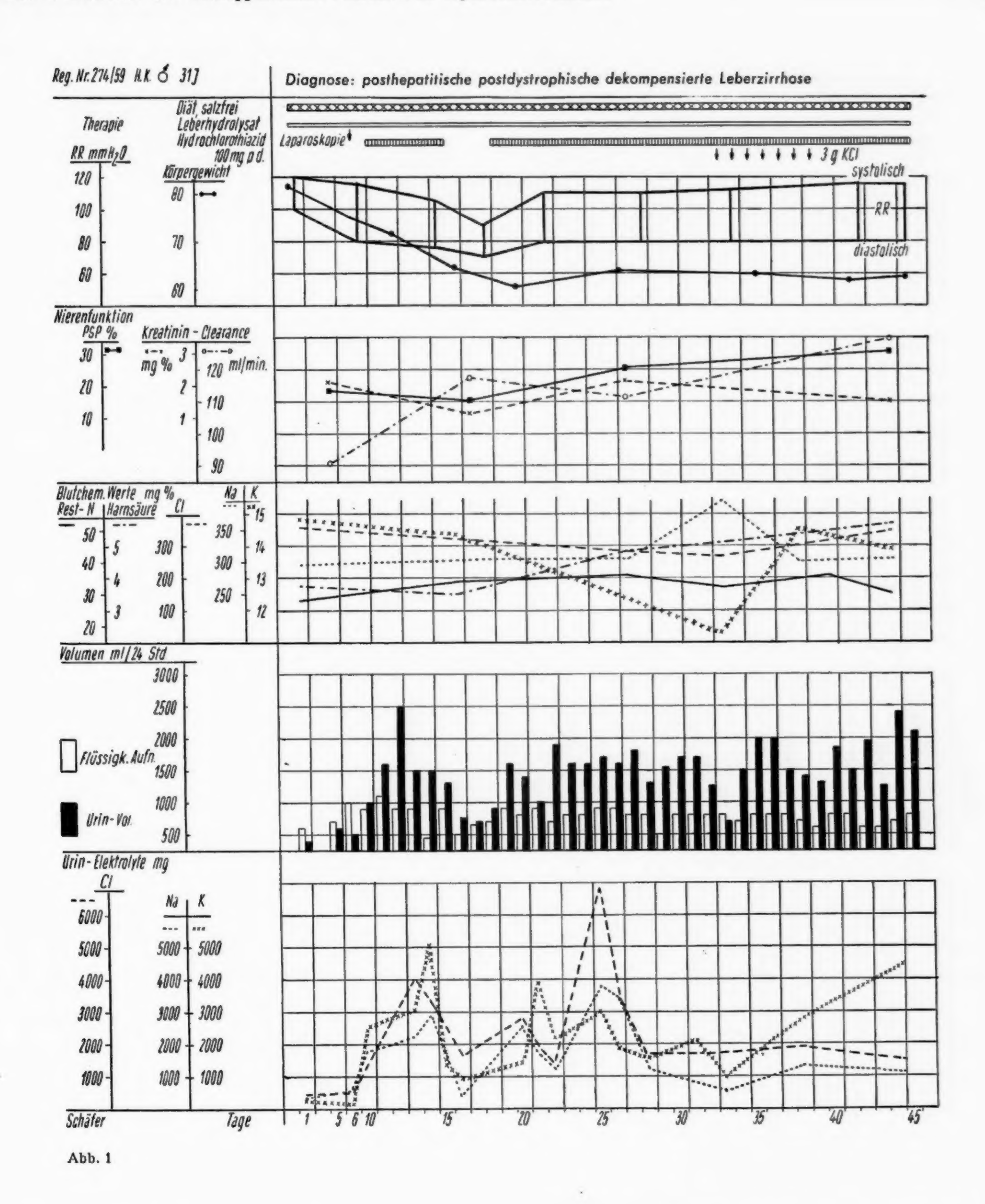


Abb. 1

tabellarische Übersicht mit Therapiedosis und -dauer sowie der Serumelektrolytbestimmungen und Nierenfunktionsproben steht auf Wunsch zur Verfügung.)

Bezüglich der blutdrucksenkenden Eigenschaft von Hydrochlorothiazid verweisen wir auf Abb. 2, in der die Befunde eines Patienten mit maligner essentieller Hypertonie aufgezeichnet sind. Die Therapie erfolgte mit Ganglienblocker, Serpasil-Nepresol und der zusätzlichen Gabe von Hydrochlorothiazid. Während unter der Ganglienblockerbehandlung und der weiteren Therapie mit Nepresol der Blutdruck bei täglich mehrmaliger Messung einen Mittelwert von systolisch 193 ± 5,08 mm Hg und diastolisch von 109 ± 7,11 mm Hg aufweist, tritt im Verlaufe der Behandlung unter zusätzlichen Gaben von Serpasil eine weitere signifikante systolische Blutdrucksenkung in Erscheinung. Der Mittelwert wird von 193 mm Hg systolisch auf 173 ± 6,79 mm Hg erniedrigt. Eine signifikante diastolische Blutdrucksenkung wird unter dieser zusätzlichen Behandlung nicht erreicht. Die jetzt einsetzende Therapie mit tgl. 50 mg Hydrochlorothiazid läßt den systolischen Blutdruck um weitere 21,4%, den diastolischen um 17,7% abfallen. Diese Blutdrucksenkung ist deutlich signifikant ($P^t = 0{,}001$).

Mit der Blutdrucksenkung gemeinsam kommt es im Urin zu einer ausgeprägten Chlorid- und Natriumdiurese. Weiterhin ist eine Kaliumdiurese zu verzeichnen, die jedoch jeweils durch den Kaliumgehalt der Kost abgedeckt werden kann. Im Serum weisen die Rest-N-Werte ebenso wie die Kalium- und Chloridwerte keine wesentliche Beeinflussung auf. Die Harnsäure zeigt den zu erwartenden Anstieg, das Serum-Natrium liegt im Bereich der Norm.

Die Einteilung der Hypertoniker erfolgte je nach der willkürlich gewählten Behandlungsart in 3 Gruppen. In der 1. Gruppe sind 4 Pat. zu besprechen, die nach der erforderlichen Vorbeobachtung eine Therapie mit Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 25 bzw. 50 mg pro die erhielten. In 3 von 4 Fällen kam es unter der Hydrochlorothiazidbehandlung zu einer deutlichen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Die systolische Senkung lag zwischen 7,5 und 19%, die entsprechende diastolische Senkung zwischen 8,6 und 20%. Zu bemerken ist, daß in einem Falle eine bereits signifikante Blutdrucksenkung durch 25 mg Hydrochlorothiazid/die nach Erhöhung der Dosis auf 50 mg/die keine weitere Zunahme erfahren hat.

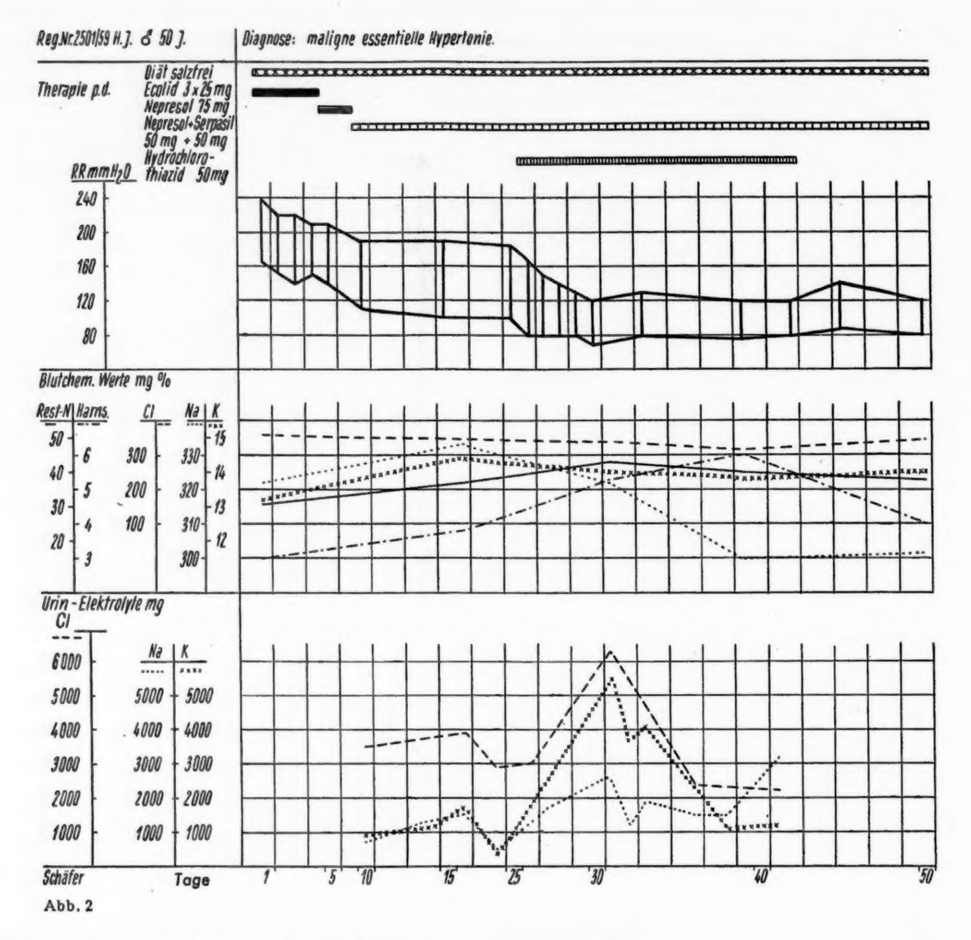


Abb. 2

In einer 2. Gruppe wurden die Befunde von 7 Hypertonikern zusammengestellt, die nach einer Vorbeobachtung zunächst eine Therapie mit Serpasil-Nepresol erhielten. In dieser Versuchsanordnung sollte nachgewiesen werden, daß durch spätere zusätzliche Behandlung mit Hydrochlorothiazid eine weitere Senkung des Blutdruckes erreicht werden kann. Die mittlere systolische Blutdrucksenkung während der Therapie mit Serpasil-Nepresol beträgt 11,22%, wobei jedoch zu bemerken ist, daß bei 2 Patienten keine Senkung zu verzeichnen war. Der mittlere diastolische Senkungseffekt beträgt bei den gleichen Patienten 13,55%, wobei auch hier 2 Patienten keine diastolische Blutdrucksenkung erkennen ließen. Wird nach durchgeführter Serpasil-Nepresol-Behandlung zusätzlich Hydrochlorothiazid verabreicht, so tritt in allen Fällen mit Ausnahme von 1 Fall eine weitere Senkung des Blutdruckes in Erscheinung. Diese liegt systolisch zwischen 10,1 und 29,8%, im Mittel bei 17,3% und diastolisch zwischen 3,7 und 24,6%, im Mittel bei 16,8%. Diese Untersuchungsergebnisse lassen also erkennen, daß die zusätzliche Verabreichung von Hydrochlorothiazid die bereits eingeleitete antihypertensive Therapie wesentlich verstärkt.

In einer weiteren Gruppe wurden 9 Patienten mit dem fabrikfertigen Kombinationspräparat **Adelphan-Esidrix** behandelt. (0,1 mg Reserpin, 10 mg Nepresol, 10 mg Hydrochlorothiazid.)

Die Ergebnisse der Blutdrucksenkung sind in Tabelle 3 aufgezeichnet.

Nach einer entsprechenden Vorbeobachtung kommt es unter der Therapie mit Adelphan-Esidrix in allen Fällen zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdruckes. Diese Senkung schwankt zwischen 9,2 und 34,2%, im Mittel beträgt sie 19,42%. Die diastolische Senkung des Blutdruckes ist in 6 Fällen signifikant und schwankt zwischen 3,6 und 20%.

Während der Behandlungszeiträume sind Veränderungen der Serummineralien nicht in Erscheinung getreten und speziell führte die gering vermehrte Kaliumausscheidung nicht zu dem Erscheinungsbild eines Hypokaliämiesyndroms.

Besprechung:

Mit dem von *de Stevens u. Mitarb.* systhetisierten Sulfonamid Hydrochlorothiazid, das bei geringer Karboanhydrasehemmung im Tierversuch vorwiegend eine Chlorid- und Natriumdiurese erzeugt, ist in der Behandlung von Ödemkranken, bei denen ein diureseförderndes Medikament angezeigt ist, ein wesentlicher Fortschritt gegenüber den quecksilberhaltigen Diuretika und den Karboanhydrasehemmern erzielt worden.

Die quecksilberhaltigen Diuretika, die vorwiegend eine Chlorid-Diurese erzeugen, erreichen ihr Wirkungspotential durch eine mehr oder weniger starke toxische Schädigung des Tubulusepithels *(Moeller* und *Marquart)* und führen in jedem Falle zu einer tubulären Insuffizienz *(Wollheim)*. Nach *Farah u. Mitarb.* werden durch Quecksilber die im Tubulusepithel vorhandenen Sulfhydril-Gruppen blockiert, wobei die Hemmung dosisabhängig ist.

Durch das Sulfonamid Azetazolamid wird die von *Pitts u. Mitarb.* in den Tubulusepithelien nachgewiesene Karboanhydrase gehemmt. Damit stehen nicht genügend Wasserstoffionen zum Austausch mit Natrium zur Verfügung, wobei gleichzeitig die tubuläre Reabsorption von Bikarbonationen verhindert wird. Bei den eintretenden Diuresen tritt bei prolongierter Behandlung eine metabolische Azidose in Erscheinung, und damit wird das Wirkungspotential begrenzt. Es wird also durch Azetazolamid ebenfalls eine tubuläre Schädigung gesetzt, doch erreicht diese nie so schwere Grade wie beim quecksilberhaltigen Diuretikum. Die von *Berliner u. Mitarb.* vermehrt nachgewiesene Kaliumausscheidung unter der Therapie mit Azetazolamid ist ein weiterer Nachteil dieses Diuretikums.

Tab. 3: Blutdruckverhalten bei einer Therapie mit Adelphan-Esidrix

Name	Alter	Vorbeobachtung		Therapie		nach Behandlung			Signifikanz der RR-Senkung	
		Tage	RR mm Hg: MW Streuung am MW		Tage	RR mm Hg: MW Streuung am MW	% Senkung syst.	% Senkung diast.	syst.	diast.
K.H.	53	3	171/95 ± 6,77 ± 3,86	Adelphan-Esidrix 3×1 Tabl.	25	133/82 ± 1,85 ± 1,74	22,3	13,7	$p^t = 0,001$	0,01
K.A.	52	6	160/106 ± 4,7 ± 2,79	Adelphan-Esidrix 2×1 Tabl.	15	137/90 ± 2,36 ± 2,79	14,4	15,1	$p^t = 0,001$	0,001
T.G.	61	5	190/100 ± 7,89 ± 5,47	Adelphan-Esidrix 2×1 Tabl.	17	125/81 ± 3,19 ± 5,0	34,2	19,0	$p^t = 0,001$	0,02
S.P.	64	9	229/126 ± 4,63 ± 4,65	Adelphan-Esidrix 3×2 Tabl.	13	164/100 ± 5,73 ± 3,17	28,4	20,0	$p^t = 0,001$	0,001
				2×1 Tabl.	8	146/90 ± 5,61 ± 3,23	11,0	10,0	$p^t = 0,001$	nicht signifik.
G.A.	64	8	156/93 ± 2,17 ± 1,41	Adelphan-Esidrix 2×1 Tabl.	15	139/83 ± 1,49 ± 1,52	10,9	10,8	$p^t = 0,001$	0,001
H.J.	51	8	164/97 ± 5,54 ± 1,05	Adelphan-Esidrix 3×2 Tabl.	11	147/92 ± 4,92 ± 3,23	10,4	5,5	$p^t = 0,02$	nicht signifik.
W.O.	62	17	173/83 ± 3,18 ± 1,84	Adelphan-Esidrix 2×1 Tabl.	16	132/80 ± 2,68 ± 1,94	23,7	3,6	$p^t = 0,001$	nicht signifik.
R.L.	71	5	178/96 ± 4,63 ± 1,88	Adelphan-Esidrix 2×1 Tabl.	14	141/91 ± 3,37 ± 1,98	28,7	5,2	$p^t = 0,001$	nicht signifik.
P.M.	63	11	241/129 ± 2,25 ± 1,44	Serpasil 0,75 mg	8	216/113 ± 4,17 ± 4,22	10,4	12,4	$p^t = 0,001$	0,01
				Adelphan-Esidrix 3×1 Tabl.	10	206/116 ± 4,81 ± 4,81	4,6	——	nicht signifik.	——
				Adelphan-Esidrix 3×1 Tabl.	14	187/97 ± 5,0 ± 3,23	9,2	16,4	$p^t = 0,02$	0,01

Auch H y d r o c h l o r o t h i a z i d entfaltet seine Wirkung im Bereich des tubulären Apparates der Nieren, und an Hand der nachweisbaren Ausscheidungsionogramme liegt der Wirkungsmechanismus dem der quecksilberhaltigen Diuretika sehr nahe. Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, steht im Vordergrund eine Chlorid-Diurese, die die gleichfalls vorliegende Natriumdiurese deutlich übersteigt. Bei der Errechnung des Quotienten Na^+/Cl^-, der in Normalfällen, wie kürzlich erst *Holtmeier* und *Martini* hervorgehoben haben, immer über 1 liegen muß, zeigt sich unter der Behandlung mit Hydrochlorothiazid ein Abfall des Quotienten, der bei unseren Untersuchungen Werte zwischen 0,57 und 0,4 ergab. Diese Änderung des Na^+/Cl^--Quotienten findet sich sowohl in den Ausscheidungsionogrammen gesunder Probanden als auch bei Ödemkranken. Der Wirkungsmechanismus des Präparates ist zur Zeit noch nicht geklärt, doch ist nach den vorliegenden präliminären Untersuchungen unter Berücksichtigung der Indikation der nephrotoxische Faktor gegenüber den quecksilberhaltigen Diretizis nicht ins Gewicht fallend. Es ist also Voraussetzung, daß der tubuläre und der glomeruläre Anteil der Nieren keine irreparablen Schädigungen aufweisen, auf die *Sarre* und *Schäfer* bereits hingewiesen haben. Bei schweren tubulären Insuffizienzen und chronischen Nierenerkrankungen, etwa im Sinne einer chronischen Glomerulonephritis mit glomerulärem und tubulärem Funktionsausfall halten wir die Verabreichung von Hydrochlorothiazid für kontraindiziert. Im gleichen Sinne dürfte ein schon primär bestehender vermehrter Kaliumverlust durch die Nieren zu den Kontraindikationen zählen, da in solchen Fällen durch die Verabreichung von Hydrochlorothiazid ein Hypokaliämiesyndrom hervorgerufen werden kann.

Der diuretische Effekt des Präparates, das in seiner Wirkung etwa 20mal stärker als Chorothiazid ist *(Richterich, Ford, Chart u. Mitarb.)*, wird durch tägliche Gaben von 50—100 mg bewirkt. Eine Abschwächung der Wirkung oder eine Selbsthemmung des Präparates, wie sie bei den Karboanhydrasehemmern auftritt, wurde bei unseren Untersuchungen nicht beobachtet. Selbst unter der prolongierten Therapie von 32 Tagen war der diuretische Effekt noch nachweisbar. Die in dem beschriebenen Falle aufgetretene Hypokaliämie mit gleichzeitiger Hypernatriämie weist auf die Wechselbeziehungen dieser beiden Kationen hin, wobei im Urin ein gegensinniges Verhalten in Erscheinung tritt. Sollte in diesem Falle Kalium für Natrium vikariierend eintreten und letzteres vermehrt rückresorbiert sowie H-Ionen vermehrt ausgeschieden werden? Zur Erklärung dieser Hypothese müßte jedoch zu diesem Zeitpunkt eine vermehrte Karboanhydraseaktivität Voraussetzung sein. Weitere Beobachtungen unter einer prolongierten Therapie sind zunächst erforderlich, um vorerst die Wahrscheinlichkeit zu erbringen, daß es sich nicht nur um einen Zufallsbefund gehandelt hat.

Die von *Rissel u. Mitarb.* beschriebene Wirkung des Präparates bei dekompensierten Leberzirrhosen können wir an Hand von 5 Fällen bestätigen. Auch wir haben während der Beobachtungszeit keine präkomatösen Zustandsbilder gesehen, wie sie von den quecksilberhaltigen Diuretizis, den Karboanhydrasehemmern und dem Chlorothiazid bekannt sind.

Der antihypertensive Effekt, der von Chlorothiazid bereits bekannt ist (*Spühler* und *Pupato, Schmid u. Mitarb., Aleksandrov u. Mitarb.* u. a.), ist dem Hydrochlorothiazid in verstärktem Maße eigen (*Herrmann u. Mitarb., Brahms* und *Kühns, Richterich* u. a.). Während unsere Untersuchungen schon bei der alleinigen Therapie mit Hydrochlorothiazid eine signifikante Senkung des Blutdruckes in 3 von 4 Fällen erkennen ließen, so zeigt doch die Kombinationsbehandlung von Serpasil-Nepresol und Hydrochlorothiazid eine wesentlich massivere Senkung. In besonderem Maße ist hier auf die Behandlung der malignen Hypertonien hinzuweisen. Es ergibt sich unter der Kombinationsbehandlung die Möglichkeit, auf eine Therapie mit Ganglienblockern weitgehend zu verzichten. Selbstverständlich kann man bei malignen Hypertonien nur dann einen Erfolg erwarten, wenn die Therapie frühzeitig einsetzt und die pathologisch anatomischen Gefäßveränderungen noch keine schweren Grade erreicht haben. Bei exzessiver Senkung des Blutdruckes innerhalb von wenigen Tagen werden von den Patienten oft subjektive Beschwerden in Form von Schwindel, Kopfdruck und Ohrensausen geklagt. Diese Erscheinungen klingen jedoch in wenigen Tagen ab und haben in keinem Falle zum Absetzen des Präparates gezwungen. In der freien Kombination mit Serpasil und Nepresol halten wir die Hydrochlorothiazid-Dosis mit tgl. 25 mg für ausreichend. Größere Dosen sollten nur über kürzere Zeiträume und unter fortlaufender Beobachtung gegeben werden, da in vereinzelten Fällen orthostatische Kollapse beobachtet werden. Für die freie Praxis steht ein fabrikfertiges Kombinationspräparat zur Verfügung, das ebenfalls einen ausreichenden antihypertensiven Effekt entfaltet und etwaige Komplikationen auf ein Minimum beschränkt.

Alle Hypertoniker, die den verschiedensten Behandlungen unterzogen wurden, erhielten eine NaCl-freie Kost, und es ist an dieser Stelle besonders hervorzuheben, daß in der Behandlung von Hypertonien nicht auf die diätetische Therapie verzichtet werden kann.

Der **antihypertensive Effekt** ist ebenso wie die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid bisher nicht geklärt. Von zahlreichen Autoren wird für die eintretende Blutdrucksenkung lediglich die einsetzende Natriumdiurese verantwortlich gemacht (*Aleksandrov, Floyer, Brahms* und *Kühns* u. a.), wobei auf eine mögliche Entquellung der Arterienwand infolge des Natriumverlustes hingewiesen wird. Weiterhin wird der eintretende Kaliumverlust mit der Blutdrucksenkung in Verbindung gebracht. *Perera* erzielte nämlich bei Hypertonikern durch eine streng kaliumfreie Diät eine Senkung des Blutdruckes, die er auf eine Entspannung der Gefäßmuskulatur bezog. Nach unseren eigenen Erfahrungen möchten wir uns jedoch der Ansicht der zuerst aufgeführten Autoren anschließen und in dem Natriumverlust den wesentlichen Mechanismus der Blutdrucksenkung unter Hydrochlorothiazid sehen.

Schrifttum: Aleksandrow, D., Wysznacka, W., Gajewski, J.: N. Engl. J. Med., 260 (1959), S. 51. — Bayliss, R. J. S., Marrack, D., Pirkis, J., Rees, J. R., Zilva, J. F. Ann. N. Y. Acad. Sc., 71 (1958), S. 442. — Berliner, R. W., Kennedy, T. J. u. Orloff, J.: Amer. J. Med., 11 (1951), S. 274. — Beyer, K. H.: Ann. N. Y. Acad. Sc., 71 (1958), S. 363. — Brahms, O., Kühns, K.: Medizinische, 25 (1959), S. 1213. — Chart, J. J., Renzi, A. A., Barret, W., Sheppard, H.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 325. — De Stevens, G., Werner, L. H., Halamandaris, A., Ricca, S.: Experientia, 14 (1958), S. 462. — Esch, A. F., Wilson, I. S., Freis, E. D.: Med. Ann. Distr. of Columbia, 28 (1959), S. 1. — Farah, Cafruni u. Di Stephano: Zit. n. Sarre, Nierenkrankheiten, Thieme (1958). — Ford, R. V., Rochelle, J. B., Hundley, C. A., Moyer, J. H., Spurr, C. L.: Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 1294. — Ford, R. V., Moyer, J. H., Spurr, C. L.: A. M. A. Arch. Intern. Med., 100 (1957), S. 582. — Floyer, M. A.: Brit. Med. Bull., 13 (1957), 1. S. 29. — Herrmann, G. R., Hejlmancik, M. R., Kroetz, F. W.: Tex. St. J. Med., 54 (1958), S. 854. — Holtmeier, H. J., Martini, P.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 1208. — Losse, H., Wehmeyer, H., Strobel, W., Wesselkock, H.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 677. — Mertz, D. P., Schettler, G.: Med. Klin., 54 (1959), S. 782. — Moyer, H., Fuchs, M., Irie, S., Bodi, T.: Amer. J. Cardiol., 3 (1959), S. 113. — Novello, F. C., Prague, J. M.: J. Amer. chem. Soc., 79 (1957), S. 2028. — Moeller, J., Rex, W.: Z. klin. Med., 150 (1952), S. 103. — Moeller, J.: Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. Wiesbaden (1952), S. 216; Ärztl. Wschr., 8 (1953), S. 1041. — Moeller, J., Marquart, M.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 222 (1954), S. 302. — Pitts, R. F., Alexander, R. S.: Amer. J. Physiol., 144 (1945), S. 239. — Richterich, R.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 355. — Richterich, R., Spring, P., Thönn, H.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 353. — Rissel, E., Schnack, H., Stefenelli, N., Wewalka, F.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 946. — Roblin, R. O., Clapp, J. W.: J. Amer. Chem. Soc., 72 (1950), S. 4890. — Sarre, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1959) (im Druck). — Schäfer, H. E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1959) (im Druck). — Spühler, O., Pupato, F.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1209. — Wollheim, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1952); Patholog. Physiologie und Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion, Springer (1955), S. 82 u. 213; Klin. Wschr., 33 (1955), S. 1065; Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 597; Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1959) (im Druck).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. E. Schäfer, Med. Univ.-Klinik Würzburg.

DK 616.12 - 008.331.1 - 085 + 616 - 005.98 - 085 Esidrix.

AUSSPRACHE

Aus der I. Med. Abt. des Kreiskrankenhauses Göppingen/Wttbg. (Chefarzt: Dr. med. *G. Damm*)

Diskussionsbemerkung zu der Arbeit von *Renschler:* Beobachtungen bei der Hochdruckbehandlung mit Hydrochlorothiazid

Das Verhalten des Serumkaliums unter Hydrochlorothiazid-Behandlung (Esidrix)

von F. SEMMLER

Wir haben vor kurzem an über 100 Kranken, die aus den verschiedensten Indikationen Hydrochlorothiazid (Esidrix *Ciba*) erhielten, das Verhalten des Serumkaliums überprüft. (Das Ergebnis dieser Untersuchungen wurde inzwischen in Med. Welt (1960), Nr. 25, veröffentlicht.)

Unsere Beobachtungen veranlassen uns, der ausführlichen und interessanten Arbeit von *Renschler* noch einiges ergänzend hinzuzufügen: Wir haben gesehen, daß zur Behandlung der Hypertonie im allgemeinen eine **Dosis** von 25 mg HCT, besonders dann, wenn zusätzlich andere Antihypertonika gegeben werden, ausreicht. Durch eine Erhöhung auf 50 mg haben wir meist keine weitere Blutdrucksenkung erreichen können.

Das **Serumkalium**, dem wir unsere besondere Beachtung geschenkt hatten, zeigte ein recht eindeutiges Verhalten, das abhängig war von der Höhe der täglichen Dosis und der Dauer der Anwendung des HCT. Nach unseren Untersuchungen ist bei einer täglichen Gabe von 25 mg HCT, auch über viele Wochen, eine Hypokaliämie kaum zu befürchten. (Dies gilt z. B. auch für eine Medikation von 3×1 Tabl. Adelphan-Esidrix, die ja einer täglichen HCT-Dosis von 30 mg entsprechen würde. Sollten für eine Hypertoniebehandlung einmal 3×2 Tabl. Adelphan-Esidrix notwendig werden — also 60 mg HCT pro Tag —, so gilt hier selbstverständlich das weiter unten für die höheren Dosen Gesagte). Allerdings haben wir auch hier in Einzelfällen bei langdauernder Verabreichung bei der Dosis von 25 mg und zunächst konstanten Serumkaliumwerten vereinzelt plötzliches starkes Absinken der Kaliumwerte gesehen. Wir halten deshalb bei einer Langzeittherapie über mehrere Wochen und Monate, auch wenn es sich um recht kleine Dosen handelt, zeitweise Serumkalium k o n t r o l l e n für e r f o r d e r l i c h. Die Gefahr von Kaliumverlusten kann durch regelmäßig eingelegte Behandlungspausen weiter verringert werden.

Bei einer täglichen HCT-Dosis von 50 mg, wie sie zur Ödemausschwemmung bei den verschiedensten Krankheiten benutzt wird, traten bei der Hälfte unserer Pat. zum Teil erhebliche Kaliumverluste ein. Wir empfehlen deshalb hier neben regelmäßigen Serumkaliumbestimmungen die Verordnung kaliumreicher Kost bzw. medikamentöse Kaliumzufuhr und die regelmäßige Unterbrechung der Therapie für zwei Tage pro Woche.

Besondere Aufmerksamkeit muß man den Serumkaliumwerten bei der B e h a n d l u n g d e r d e k o m p e n s i e r t e n L e b e r z i r r h o s e schenken. — Darüber hinaus wird man ohne regelmäßige Kaliumbestimmung im Serum in kurzen Abständen bei allen den Fällen nicht auskommen, bei denen man — was nach unseren Erfahrungen nur sehr selten der Fall ist — die Dosis des HCT über 50 mg pro Tag steigern muß. Bei Dosierung über 50 mg fand sich nach wechselnd langer Zeit fast regelmäßig ein erhebliches Absinken der Kaliumwerte im Serum.

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. med. F. S e m m l e r, Kreiskrankenhaus Göppingen, I. Med. Abtlg.

DK 612.126.32 : 616 - 085 Esidrix

FRAGEKASTEN

Frage 79: Wie steht die Wissenschaft zur Frage der sog. Wasseradern und deren Einfluß auf den Menschen? Darf man mit gutem Gewissen ein Haus auf ein Grundstück bauen, unter dem einwandfrei „Wasseradern" festgestellt wurden? Soll man den Boden durch Kupfer- oder Bleiplatten abdichten? Die sog. Entstörungsapparate sind ja wohl Schwindel. Gibt es ernst zu nehmende Literatur über die Ausstrahlung von „Wasseradern" und ihre etwaige Einwirkung auf den Menschen?

Antwort 1: Eine ernst zu nehmende Literatur in dem Sinne eines Nachweises von **physikalischen oder biologischen Wirkungen von „Wasseradern"** gibt es nicht, darüberhinaus überhaupt keinen „einwandfreien" Nachweis von Wasseradern.

1. Unzählige Prüfungen der Behauptungen, daß Wasseradern sich durch magnetische Wirkung, durch Ionisation der Luft, durch Anomalien im elektrischen Erdfeld, durch radioaktive oder allgemein ionisierende Strahlen, durch überlange, lange, kurze oder ultrakurze Wellen bemerkbar machen, führten stets zu negativem Ergebnis, wozu bemerkt sei, daß diese verschiedenen Behauptungen sich zum Teil in sich widersprechen.

2. Nicht prüfbar mit objektiven Methoden ist der Wünschelrutenausschlag, aber gegen seinen Aussagewert sprechen sehr gewichtige Gründe: er soll von so verschiedenen Dingen, wie Wasseradern, ölführenden Schichten, krebserzeugenden Erdstrahlen, vergrabenen Schätzen, Gold, erzeugt werden; mit ihm wird von Rutlern die Wirksamkeit von Abschirmgeräten oder Entstörungsapparaten „geprüft", was schon vor Jahren als krasser Schwindel entlarvt wurde (Naturwissenschaften 20 [1932], S. 883), womit zugleich das Eintreten oder Nichteintreten der Wünschelrutenreaktion als bewußte oder unbewußte Täuschung bewiesen ist. (Die teueren Abschirmgeräte sind völlig unsinnig aus billigen elektrotechnischen Teilen zusammengesetzt).

3. Daß „Wasseradern" im Untergrund den Baugrund und damit das Haus feucht machen, ist m. W. noch nie behauptet worden — das wäre ja viel zu leicht nachprüfbar! Jeder zuverlässige Architekt wird feststellen, ob ein Baugrund feucht ist, und die erforderlichen Maßnahmen wissen, wenn eine Abdichtung erforderlich ist.

Prof. Dr. rer. nat. *Walther Gerlach*, I. Physikal. Inst. d. Universität, München 22, Geschwister-Scholl-Platz

Antwort 2: Die vieldiskutierte Frage, **ob „Wasseradern" unter der Erde dem Menschen schaden**, kann nach unserem derzeitigen Stand der Kenntnisse getrost als zum zeitgenössischen Aberglauben zählend betrachtet werden. Zwei Gründe hierfür:

1. Es ist von denen, die diese Behauptung aufgestellt haben, daß Wasseradern schädlich seien und Krebs oder ähnliche Krankheiten erzeugen, niemals auch nur ein Wahrscheinlichkeitsbeweis vorgelegt worden, der einer naturwissenschaftlichen Kritik standhält. Es ist eine banale Tatsache, daß z. B. der Pflanzenwuchs vom „Mikroklima" abhängt, worunter auch Bodenfeuchtigkeit, lokaler Salzgehalt etc. zu zählen wären, so daß starke lokale Änderungen in der Flora kein Beweis für derzeit unbekannte „Strahlen" sind. Auch ist nie eine verläßliche Statistik vorgelegt worden, welche die Erkrankungshäufigkeit an einem geographisch eng umschriebenen Ort mit einer genau definierten Bodeneigenschaft signifikant korreliert. Das ist schon deswegen unmöglich, weil es derzeit keine Verfahren gibt, in großer Zahl und mit einfachen Methoden solche Bodenbeschaffenheiten zu messen. Die Wünschelrute aber, die als Test herangezogen wurde, ist selber mehr als umstritten und bedürfte selbst erst des Beweises ihrer Verläßlichkeit.

2. Es ist keine physikalische oder biologische Tatsache bekannt, welche eine Schädlichkeit durch bestimmte physikalische Eigenschaften des Bodens erklären könnte. Wir wissen weder etwas über „Erdstrahlen", sofern man sich auf physikalische Messungen stützen will, noch gar darüber, wie solche Strahlen (wollte man ihre Existenz einmal voraussetzen) auf Zellen und Organe wirken sollten. Ehe also nicht bessere Anhaltspunkte für eine schädliche Wirkung von Wasseradern vorliegen, wird man nicht erwarten können, daß kritische Menschen an sie glauben. Entstrahlungsapparate der üblichen Form würden aber selbst dann, wenn es bestimmte Strahlen gäbe, in vielen (wenn nicht allen) Fällen wirkungslos sein. Sie gehören nach naturwissenschaftlich allgemein anerkanntem Urteil in die Kategorie des nicht Fundierten.

Einzelheiten entnehme man dem ausgezeichneten Buch von *O. Prokop*, „Wünschelrute, Erdstrahlen und Wissenschaft", Enke Verlag, Stuttgart, 1955.

Prof. Dr. med. *Hans Schaefer*, Physiolog. Inst. der Universität, Heidelberg, Akademiestr. 3

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. *F. von Mikulicz-Radecki)*

Gynäkologie

von F. v. MIKULICZ-RADECKI u. K. H. BRUNTSCH

Die Frage, ob die **Behandlung des Kollumkarzinoms** der Gruppen I und II besser durch Operation oder durch Bestrahlung erfolgt, ist auch heute noch nicht entschieden. Verschiedene Autoren suchen nach einem Weg, jeweils für den Einzelfall das günstigste Verfahren zur Anwendung zu bringen. H. Zeitz (1) hat zu diesem Zweck Studien an 272 exophytisch wachsenden Kollum-Karzinomen der Heidelberger Universität-Frauenklinik angestellt, welche in den Jahren 1935 bis 1952 einer Radium-Röntgen-Therapie unterzogen wurden. Geprüft wurden für jeden Fall die sog. Strahlenreaktionen, wie sie sich 8 Wochen nach Beginn der Behandlung klinisch manifestieren: 76,1% der Fälle zeigten eine gute primäre Reaktion, 23,9% eine schlechte. Alter der Patienten und histologischer Bau des Karzinoms lassen keine sichere Beziehung zur Strahlenresistenz erkennen. In der ersten Gruppe mit guter Strahlenreaktion wurde eine Fünfjahres-Heilungsquote von 71% erzielt, in der anderen Gruppe bei schlechter Strahlenreaktion waren nur 23% nach 5 Jahren rezidivfrei am Leben. Zeitz zieht den Schluß, daß man 8 Wochen nach Beginn einer Radiumbestrahlung durch Beurteilung der Strahleneinwirkung eine annähernd sichere Aussage darüber machen kann, ob es sich um ein strahlensensibles oder ein strahlenresistentes Karzinom handelt. Im letzteren Falle wäre dann die Entscheidung der Durchführung einer Radikaloperation zu treffen.

Das Problem, inwieweit sich eine Gravidität hinsichtlich des fortschreitenden Wachstums auf die **Therapie des Kollumkarzinoms** auswirkt, ist Gegenstand einer Arbeit von W. Bickenbach und H. J. Soost (2); die Verff. berichten über die Behandlung von 28 Kollum-Karzinomen bei gleichzeitiger Schwangerschaft bzw. kurz nach Geburt oder Abort. Die Heilungsaussichten sind unterschiedlich im Hinblick auf den Zeitpunkt der Gestation, zu welchem der Krebs entdeckt und behandelt wurde. Von 18 Frauen mit einem Gebärmutterhalskrebs bei einer Graviditas M I—X wurden 2/3 dauergeheilt, ein sehr günstiges Resultat; von 10 Frauen im Zustand post partum oder post abortum erlebten dagegen nur zwei die Fünfjahresgrenze. Da nach diesen Ergebnissen die Heilungsaussichten in der Schwangerschaft sehr gut sind, post partum und post abortum aber ausgesprochen schlecht werden, ist die frühe Erkennung besonders wichtig. Der Praktiker sollte es daher niemals unterlassen, bei Blutungen in der Schwangerschaft die Spekulum-Einstellung der Portio vorzunehmen. Interessant ist schließlich der Vorschlag der beiden Autoren, die irgendwie ungünstige Situation nach Geburt oder Abort durch künstliche Aufrechterhaltung einer hormonal erzeugten Pseudo-Gravidität bis nach Beendigung der Strahlenbehandlung auszugleichen.

Auch G. Schubert (3) hat kürzlich auf der Sitzung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie über 12 Fälle von Kollumkarzinomen und Gravidität berichtet; die vorwiegend mit der Strahlenbehandlung erreichten Resultate waren ganz ausgezeichnet, allerdings handelte es sich zumeist um junge Graviditäten.

H. Lau und M. Stork (4) mit H. Baumbusch (5) untersuchten die **Beziehung zwischen dem Ausfall der BSR beim behandelten Kollumkarzinom** und der Prognose der Krankheit. Der Ausfall einer einmalig angestellten BSR besage nicht viel, bedeutungsvoll ist aber der Vergleich mehrerer Kontrolluntersuchungen. Steigt — bei Ausschluß interkurrenter Erkrankungen — die BSR im weiteren Verlauf an, so ist eine Tumorprogredienz sehr wahrscheinlich.

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses stehen neuerdings wieder die **Veränderungen am Harnsystem nach der Strahlentherapie des Gebärmutterhalskrebses.** Nachdem H. Kirchhoff (6) bereits 1939 darauf aufmerksam gemacht hat, häufen sich in letzter Zeit die Mitteilungen zu diesem Thema (H. Muth [7]), E. Buchmann [8], H. Gansau [9]). Auch auf der letzten Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie (10) wurde diese Frage eingehend diskutiert: H. Kraatz (in einem erschöpfenden und ausführlichen Referat), ferner H. Kirchhoff und H. Hartl, H. Remé, Rief, D. Hofmann, Pockrandt. H. Kirchhoff (11) äußerten sich in einer Arbeit erst kürzlich ausführlich: Aus dem eigenen Material, aber auch aus dem anderer Kliniken ergibt sich der hohe Anteil der Harnsystemkomplikationen an dem Tod der Kollumkarzinomkranken, der etwa ein Drittel bis die Hälfte der Exitusfälle ausmacht. Hier handelt es sich jedoch nicht immer um Folgen der Strahlentherapie, weil ja schon vor dieser — übrigens auch vor der Radikaloperation — bereits krankhafte Veränderungen an Harnleiter und Nierenbecken vorhanden sein können. Die Sektionsergebnisse bei nach Kollumkarzinom gestorbenen Frauen zeigen außerdem, daß in etwa 7—12% der Fälle tödlich sich auswirkende Ureterstenosen (Urämie) ausschließlich durch Narbenbildung beobachtet werden, während das primär vorhandene Karzinom nirgends mehr nachweisbar ist. Das ist natürlich besonders tragisch, und es gilt, für die Zukunft neue Mittel und Wege zu finden, um solche unerwünschten Behandlungsfolgen zu vermeiden.

Zum Schluß dieses Abschnittes sei noch eine Arbeit von J. B. Medina, J. R. Azevedo und J. Gallucci (18) angeführt, in der über **urologische Komplikationen nach Radikaloperationen wegen eines Kollumkarzinoms** berichtet wird. Bei 127 Operationen entwickelten sich später in 11% Ureterfisteln und in 1,6% Blasenfisteln. Der Prozentsatz der Ureterfisteln steigt nach der *Wertheim-Meigs*schen Operation mit erhöhter Radikalität auf über 14%. Die Autoren wenden sich daher gegen einen allzu radikalen Eingriff.

Über die **Ergebnisse mit der Anwendung von Radiogold in der Gynäkologie** berichten D. Hofmann und H. Clemens (12). Es hat den Anschein, daß sich bei den Patienten mit Ovarialkarzinomen der Stadien II und III eine Steigerung der Überlebensraten durch

intraperitoneale Anwendung von Radiogold erzielen läßt. Mit dem **postradiologischen Stauungsödem** an einem der beiden Beine (selten an beiden Beinen gleichzeitig) beschäftigt sich K. Knopp (13); auch bei diesem Bilde kann es sich um das fortschreitende Wachstum eines Karzinoms, andererseits aber auch um die Induration des Beckenbindegewebes handeln. Die Unterscheidung ist hierbei oft sehr schwierig und unmöglich. Für den Fall der Induration empfiehlt der Verfasser eine Therapie mit Prednisolon, am besten durch eine intraparametrane Injektion: pro Injektion 75 mg, Wiederholung in Abständen von 4 Tagen. Unterstützend wirken gefäßerweiternde Medikamente, Ronicol, dreimal täglich ein Dragée. Eine solche Therapie ist unserer Auffassung nach noch recht problematisch. Wichtig ist es, daß man bei der Behandlung mit Kortikosteroiden an die Möglichkeit des Aufflackerns von Infektionen denken muß, deshalb ist eine Abschirmung mit einem Breitspektrumantibiotikum fast immer erforderlich. Interessante Untersuchungen mit der **lokalen Applikation von Zystostatika** beim sog. Oberflächenkarzinom am Collum uteri zur Prüfung der chemotherapeutischen Wirkung auf die atypische Plattenepithelzelle führten H. G. Hillemanns und D. Wagner (14) durch: Bei der Anwendung von Endoxan trat in zwei Fällen eine Rückbildung der atypischen Zellen auf. Im Gegensatz zu früheren parenteralen Behandlungsversuchen mit dem Zytostatikum Mitomen konnten immer wirksame Zellveränderungen festgestellt werden (in der Arbeit belegt durch gute Abbildungen). Die Autoren beobachteten im Ablauf der toxischen Zellschädigung zunächst eine plasmatische Desintegration, dann eine Kernmembranschädigung, schließlich die bekannten Stadien des Zelluntergangs. Über die **Häufigkeit des sog. Oberflächenkarzinoms** berichten H. Leeb und R. Ulm (15), wobei zur Erfassung die Konisation der Portio oder die konusförmige Portioamputation empfohlen wird. 111 präinvasive Karzinome wurden damit gefunden, 73 primär im gesunden entfernt, womit auch gleichzeitig die Therapie abgeschlossen wurde. V. Laně (16) kontrollierte bei 31 Frauen den **Heilungsverlauf an der Zervix nach Elektrokoagulation.** Die Schnelligkeit und Art der Epithelisierung vermindert wesentlich die Gefahr der Umkehr eines neugebildeten Plattenepithels in atypische Varianten, was für die Vorbeugung des Karzinoms von größter Wichtigkeit ist. Mehrere Fälle von **syn- und metachronen Tumormultiplizitäten** an den weiblichen Genitalorganen (Gebärmutter, Eierstock, Mamma) werden von Bl. Szendi und St. Lakatos (17) beschrieben.

Aus dem Gebiete der Zytodiagnostik berichten E. Bontke, G. Kern und N. Schümmelfeder (19) über die **Akridinorange-Fluorochromierung.** Diese Arbeit ist mit ausgezeichneten farbigen Mikrophotogrammen ausgestattet. Trotz aller Schönheit der Bilder bedeutet diese Methode in der Erkennung von Karzinomzellen keinen Fortschritt gegenüber dem *Papanicolaou*-Verfahren, letzten Endes bleiben auch hier die morphologischen Kriterien entscheidend. P. Stoll und O. Ledermair (20) führten **funktionelle zytologische Untersuchungen in der Menopause** bei 1111 Patienten durch. Die Ergebnisse sind insofern interessant, als der atrophische Ausstrich in der Menopause durchaus nicht die Norm darstellt, sondern daß bis ins hohe Alter hinein ein erheblicher Prozentsatz der Frauen ein hormonal stimuliertes Vaginalepithel aufzuweisen hatte.

Mit dem **zytologischen Ausstrich als Verfahren zur Diagnostik und Lokalisation der Entzündung von Vagina, Portio und Zervix** beschäftigt sich J. Meyberg (21). Für die Beurteilung werden die Leukozytenzahl, die Erhaltung der Leukozyten, das Vorkommen oder Fehlen von Histiozyten, das vermehrte Auftreten oder Fehlen von Epithelien tieferer Zellagen und deren reaktive Veränderungen in Gestalt von Atypien herangezogen. Den Versuch einer Verbesserung der zytologischen Diagnostik durch objektive **zytophotometrische Messungen des Nukleinsäuregehaltes** unternehmen W. Sandritter, H. Cramer und W. Mondorf (22). Die Autoren zeigen erneut, daß in etwa 96% der untersuchten malignen Tumoren der Nukleinsäuregehalt der Zellkerne im Vergleich zum Normalgewebe erhöht ist. F. Luksch und R. Reisenauer (23) bringen einen Beitrag zur **karyometrischen Smeardiagnostik.** J. Hanschke und H. Schulz (24) erläutern **elektronenmikroskopische Befunde an Zellen von Vaginalabstrichen.** Normale Zellen können auch elektronenoptisch leicht differenziert werden; spezifische Merkmale, die für Krebszellen charakteristisch sind, wurden jedoch auch elektronenmikroskopisch nicht gefunden. Zur **Technik der Zellgewinnung aus dem Cavum uteri** nehmen H. J. Soost und K. Burmeister (25) Stellung. H. Naujoks und H. U. Anton (26) äußern sich zu vaginalzytologischen und hormonanalytischen Befunden beim adrenogenitalen Syndrom.

Mit der Frage der **Karzinom-Früherkennung an der Portio uteri** beschäftigt sich E. H. Krüger (27) in einer Monographie, die das Material der Universitäts-Frauenklinik Halle erfaßt. Besonders im Hinblick auf die Praxis werden die Grenzen der klinischen Objektivierung und Dokumentation der verschiedenen Veränderungen des Epithels an der Portio aufgezeigt und Hinweise für die Karzinomdiagnostik gegeben. H. K. Zinser und K. H. Rosenbauer (28) untersuchten die **Angioarchitektonik der normalen und pathologisch veränderten Cervix uteri** unter besonderer Berücksichtigung der kolposkopisch erfaßbaren Veränderungen. Die Autoren zeigen, daß der supravaginale Anteil des Kollums seinen Blutzufluß von den zervikalen Ästen der aufsteigenden A. uterina erhält, während die Portio vaginalis vorwiegend von der A. cervico-vag. (aus der A. uterina) und der A. vaginalis (aus der A. ilica int.) versorgt wird. Beide Abschnitte des Halsteiles werden von einem Gefäßsystem durchzogen, das sich im Bau und in der Anordnung seiner Blutbahnen sowie seines Faserverlaufes unterscheidet. Dazwischen findet sich eine gefäßärmere Zone. Das Bild der vermehrten Kapillarsprossung (Korkenzieher- und Haarnadelgefäße), das kolposkopisch als Kriterium des gesteigert atypischen Epithels gedeutet wird, präsentiert sich am gefäßinjizierten Objekt als zu einem stark proliferierten Papillarkörper gehörig und ist als echte Gefäßneubildung aufzufassen. Die Arbeit ist mit sehr instruktiven Abbildungen ausgestattet.

Einige **kasuistische Mitteilungen:** H. Buttenberg und W. Schmerwitz (29) beobachteten ein **teratogenes Chorion-Epitheliom** bei einem 15j. Mädchen. 51 Wochen nach der Operation und einer intraperitonealen Radiogold-Instillation kam die Patientin ad exitum. Interessant erscheint das bisher nicht beschriebene Zusammentreffen mit einem ausgedehnten Naevus flammeus des Gesäßes und der unteren Extremitäten. Über zwei Fälle von Chorion-Karzinom berichten L. Nilsson u. G. Rybo (30); in beiden Fällen fanden sich Lungenveränderungen, die verdächtig auf Metastasen waren. Das Problem der Malignität der Chorion-Epitheliosis wird diskutiert. H. Delfs (31) beschreibt einen Fall von **indirekter Scheidenverletzung,** in deren Folge sich eine **primäre Sterilität** ergab, weil es zu einer fast vollkommenen Verklebung der Scheide in ihrem oberen Drittel gekommen war.

Eine seltene postoperative **Komplikation nach Portioamputation** wegen eines Oberflächenkarzinoms erlebte A. Stingl (32) in Form eines Blasenhämatoms mit Schleimhautruptur. H. Langer (33) berichtet über sein Vorgehen in einem Falle von **angeborener Scheidenaplasie** bei einem fünfzehnjährigen Mädchen. Die übrigen Genitalorgane waren vorhanden. Ein zwischen Blase und Mastdarm geschaffener Kanal, der Verbindung zur Portio hatte und aus dem sich eine Hämatometra entleeren konnte, wurde durch eine Salbentamponade mit Bepanthensalbe offengehalten. Anläßlich einer Probelaparotomie fanden sich aufgetriebene Hämatosalpingen, die uneröffnet zurückgelassen wurden. Die Epithelisierung des Vaginalkanals erfolgte vom Introitus her und war nach vier Wochen abgeschlossen.

Für den Operateur bedeutsam sind Erhebungen von G. György u. J. László (34). Die Verfasser untersuchten die **exstirpierten Zervixstümpfe** von 15 Patienten (Zustand nach supravaginaler Amputation), die wegen Unterleibsbeschwerden (unregelmäßige Blutungen, Ausfluß, hartnäckige Erosionen der Portio) nachoperiert werden mußten. In allen Fällen fanden sich erhebliche Veränderungen im Sinne von schweren Entzündungen, Gefäß- und Nervenalterationen sowie zystische Umwandlung des Zervixendometriums. Diese Ergebnisse unterstützen die heutige Tendenz, die Totalexstirpation des Uterus der supravaginalen Amputation vorzuziehen. Hierfür spricht auch die Arbeit von M. V. Planas (35), der bei 35 Patienten nach früherer supravaginaler Uterusamputation später in 11,4% ein **Karzinom im Zervixstumpf** fand.

Zu dem **Problem der Endometriose** nimmt J. V. Meigs (36) in einer Kongreßadresse Stellung: Die Theorie von *Sampson* zur Pathogenese hat sich bewährt. Bezüglich der Therapie bleibt eine konservative Behandlung von Bedeutung. Soweit die Endometriose eine

Sterilität bedingt, kann diese in befriedigender Häufigkeit behoben werden. Ausführlich äußert sich auch K. H e i m (37) zur weiteren Entwicklung der **Endometriosefrage** und hebt hervor, daß trotz zahlreicher Arbeiten in den letzten Jahren, die ausführlich berücksichtigt werden, das Problem der Ätiologie und Pathogenese noch nicht endgültig geklärt ist. Er gibt den Rat, wir sollten nicht einseitig bei einer reinen zellularpathologischen und mechanistischen Betrachtungsweise stehenbleiben, sondern sollten unter Beibringung neuen klinischen, anatomischen und experimentellen Tatsachenmaterials, insbesondere von Frühbefunden, und unter Berücksichtigung konstitutioneller und hormonaler Faktoren den biologischen Entwicklungsgedanken erneut in den Vordergrund unseres Denkens stellen. Über eine Endometriosezyste am Tuberculum pubicum berichtet E. B o n t k e (38).

A. R o c k e n s c h a u b (39) prüfte erneut die wissenschaftliche aber auch praktisch wichtige Frage, inwieweit und in welcher Form das **Endometrium bei der Menstruation** abgebaut wird. Im Gegensatz zur heute fast allgemein gültigen Anschauung *R. Schröders*, daß es sich dabei um eine Desquamation handelt, kommt der Autor zu folgender Feststellung (an Hand von Material, das von gesunden Frauen stammt): 1. Schon vor der Menstruation erfolgt ein Substanzverlust des Endometriums, der nicht unbeträchtlich ist (in Übereinstimmung mit der sogenannten Abschwellung, wie sie von *Markee* bei Affen festgestellt worden ist), 2. in der Menstrualflüssigkeit finden sich kaum nennenswerte Mengen von Schleimhautbestandteilen, 3. nach der Menstruation findet man histologische Schleimhautbilder, die nicht für eine weitgehende Desquamation sprechen, diese Schleimhautanteile stammen aus der funktionellen Schicht des Endometriums vom vergangenen Zyklus.

J. H o l t o r f f u. R. K r i m m e n a u (40) bringen kolposkopische und histologische Untersuchungen zur sogenannten **Trichomonaden-Vaginitis** und beschäftigen sich dabei vorwiegend mit Veränderungen am Oberflächenepithel. Ein kausaler Zusammenhang zwischen bestimmter Scheidenflora — insbesonders von Trichomonaden — und einer Karzinomentstehung lehnen die Autoren ab. Demgegenüber hält K. M i c h a l z i k (41) derartige ätiologische Beziehungen für möglich. W. B i c k e n b a c h u. M i t a r b. (42) empfehlen bei untersuchungsbedürftigen Veränderungen an der Portio die **Elektrokonisation** und berichten über 430 derartige Eingriffe.

Zur Frage der **Behandlung entzündlicher Adnextumoren** äußert sich E. v. S c h u b e r t (43), der Verf. spricht sich erneut für die Punktion (vom hinteren Scheidengewölbe) aus, um damit besonders bei therapieresistenten Fällen Eiter abzusaugen. Nicht selten erlebt man danach eine schnelle Rückbildung der Entzündungserscheinungen. E. S c h u l t e und E. W i l k (44) wollen eine **Verminderung der Strahlendosis bei der Salpingographie** wegen Sterilität durch Verzicht auf eine Durchleuchtungskontrolle und Anfertigung nur einer „blinden" Röntgenaufnahme erreichen. Pro Aufnahme entsteht dann eine Gonadenbelastung von nur 30 mr. Einen Beitrag zum Studium von **Kalzifikationen im kleinen Becken bei der Genitaltuberkulose** bringen P. D r o b n j a k, M. B a č i ć und B. M a r k (45). Kalkige Inkrustationen kommen bei Patienten mit Genitaltuberkulose viel häufiger vor als bei anderen. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß solche Kalzifikationen zumindest sehr verdächtig auf einen spezifischen Prozeß sind. Kreisförmig geschichtete, krümelige Verkalkungsfiguren weisen auf eine Eiterung in der Gegend der Adnexe hin, selbst wenn der palpatorische Befund minimal ist.

Schließlich noch einige neuere **Arbeiten zur Hormontherapie:** Die Japaner S. M a t s u m o t o, T. I t o und S. I n o u e (46) untersuchten die ovulationshemmende Wirkung von 19-Nor-Steroiden bei laparotomierten Patienten. Die Ovulation läßt sich immer hemmen, wenn mit der Medikation bis zum 6. Zyklustag begonnen wird. Wird dagegen erst ab 9. Zyklustag begonnen, so läßt sich kein Erfolg erzielen. Bezüglich des Wirkungsmechanismus nehmen die Autoren an, daß außer der bisher behaupteten zentralen Einwirkung auf das Hypophysen-Zwischenhirnsystem auch der direkte Effekt auf das Ovarium selbst eine Rolle spielt. Unter anderem wurde das 17α-Ätinyl-19-Nor-Testoteronacetat der Firma *Schering* in einer Dosis von täglich 2 bis 10 mg verabfolgt. Mit der Frage der **lokalen und zentralen Wirkung der neuen Gestagene** beschäftigen sich J. A r t n e r und A. K r a t o c h w i l (47); sie treten dafür ein, daß das Präparat je nach der gewünschten Wirkung gewählt werden soll. Handelt es sich z. B. darum, ein Corpus luteum in seiner vollen Wirkung zu ersetzen, dann ist der Ätinyl-Verbindung infolge ihrer vegetativen Wirkung der Vorzug zu geben. Bei Schwangerschaftsstörungen teilen die Autoren die Auffassung anderer, wonach man mit der Anwendung von Methyl-Nor-Testosteron wegen der androgenen Wirkung vorsichtig sein soll, nicht nur wegen evtl. auftretender Virilisierungseffekte, sondern vor allem auch wegen der teilweise parasympathikotropen Wirkungstendenz. — Interessant sind auch die Studien von G. P f e i f e r (48) zur Frage der **Beeinflussung tertiärer Geschlechtsmerkmale durch androgenwirksame Steroide.** Diese Studien erstrecken sich auf 104 Patienten der nachgehenden Karzinomfürsorge. Die Frauen hatten 400 bis max. 1000 mg Androgene über 3 bis 30 Monate erhalten. Es wurden nur Fälle mit Virilisierungserscheinungen ausgewählt. Die tertiären Geschlechtsmerkmale an neutrophilen segmentkernigen Leukozyten, die „Drumsticks" reagierten unter der Zufuhr androgenwirksamer Steroide weder in ihrer Form noch in der Häufigkeit des Auftretens mit einem statistisch gesicherten Effekt.

Zum Schluß sei noch eine Arbeit von H. S t e g m a n n (49) angeführt, der an Ratten nachweisen konnte, daß die normale gesunde **Leber** hinsichtlich ihrer **Östrogen-Inaktivierungsfähigkeit** erhebliche Reserven besitzt, wie dies auch von anderen Stoffwechselfunktionen der Leber bekannt ist. Nur bei schweren Störungen der fermentativen Aktivität wird eine deutliche Verschlechterung der Inaktivierungsleistung der Leber beobachtet.

S c h r i f t t u m : 1. Zeitz, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 40. — 2. Bickenbach, W. u. Soost, H. J.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 313. — 3. Schubert, G.: 58. Tag. d. Nordw.-Dtsch. Ges. f. Gynäk. v. 14—15. Mai 1960 in Berlin. — 4. Lau, H. u. Stork, M.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 383. — 5. Lau, H. u. Baumbusch, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 389. — 6. Kirchhoff, H.: Strahlenther., 65 (1939), S. 579. — 7. Muth, H.: Z. Geburtsh., 151 (1958), S. 267. — 8. Buchmann, E.: Strahlentherapie, 99 (1956), S. 20. — 9. Gansau, H.: Zbl. Gynäk. im Druck. — 10. 58. Tag. d. Nordw.-Dtsch. Ges. f. Gynäk. v. 14.—15. Mai 1960 in Berlin. — 11. Kirchhoff, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 34. — 12. Hofmann, D. u. Clemens, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 339. — 13. Knopp, K.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 394. — 14. Hillemanns, H. G. u. Wagner, D.: Arch. Gynäk., 192 (1960), S. 277. — 15. Leeb, H. u. Ulm, R.: Gynäcologia, 149 (1960), S. 81. — 16. Lanĕ, V.: Gynaecologia, 149 (1960), S. 89. — 17. Szendi, Bl. u. Lakotos, St.: Z. Geburtsh., 154 (1960), S. 226. — 18. Medina, J. B., Azevedo, J. R. u. Gallucci, J.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 289. — 19. Bontke, E., Kern, G. u. Schümmelfeder, N.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 24. — 20. Stoll, P. u. Ledermair, O.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 263. — 21. Meyberg, J.: Arch. Gynäk., 192 (1960), S. 221. — 22. Sandritter, W., Cramer, H. u. Mondorf, W.: Arch. Gynäk., 192 (1960), S. 293. — 23. Luksch, F. u. Reisenauer, R.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 209. — 24. Hanschke, H. J. u. Schulz, H.: Arch. Gynäk., 192 (1960), S. 393. — 25. Soost, H. J. u. Burmeister, K.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 181. — 26. Naujoks, H. u. Anton, H. U.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 156. — 27. Krüger, E. H., im Druck. — 28. Zinser, H. K. u. Rosenbauer, K. H., im Druck. — 29. Buttenberg, H. u. Schmerwitz, W.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 278. — 30. Nilsson, L. u. Rybo, G.: Gynaecologia, 149 (1960), S. 193. — 31. Delfs, H.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 383. — 32. Stingl, A.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 305. — 33. Langer, H.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 374. — 34. Győry, G. u. László, J.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 387. — 35. Planas, M. V.: Amer. J. Obstet., 79 (1960), S. 480 — 36. Meigs, J. V.: Amer. J. Obstet., 79 (1960), S. 625. — 37. Heim, K.: „Fschr. Geburtsh. Gynäk.", S. Karger, Basel-New York (1959). — 38. Bontke, E.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 185. — 39. Rockenschaub, A.: Gynäkologia, 149 (1960), S. 176. — 40. Holthoff, J. u. Krimmenau, R.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 229. — 41. Michalzik, K.: „Portiocarcinom", München-Berlin (1959), Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. 39. — 42. Bickenbach, W. u. Mitarb.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 97. — 43. Schubert, E. v.: Sitzung der Gesellschaft der Geburtshilfe u. Gynäkologie in Berlin vom 26. Juni 1959. — 44. Schulte, E. u. Wilk, E.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 363. — 45. Drobnjak, P.: Bačić u. Mark, B.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 365. — 46. Matsumoto, S., Ito, T. u. Inoue, S.: Geburtsh. Frauenheilk., 20 (1960), S. 250. — 47. Artner, J. u. Kratochwil, A.: Arch. Gynäk., 192 (1960), S. 379. — 48. Pfeifer, G.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 220. — 49. Stegmann, H.: Z. Geburtsh., 152 (1960), S. 200

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. Dr. med. F. v. M i k u l i c z - R a d e c k i u. Priv.-Doz. Dr. med. K. H. B r u n t s c h, Berlin-Charlottenburg, Pulsstr. 4—14, Univ.-Frauenklinik.

Buchbesprechungen

W. Hollmann: **Der Arbeits- und Trainingseinfluß auf Kreislauf und Atmung. Eine klinische und physiologische Betrachtung** (Kreislauf-Bücherei, Band 17). 200 S., 95 Abb. in 129 Einzeldarst., 13 Tab., Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1959. Preis: brosch. DM 35,—; geb. DM 37,50.

Arbeits- und Sportmedizin haben sich aus dem zarten Pflänzchen, das um die Jahrhundertwende in Deutschland unter der Ägide von *Friedrich Kraus* in den Boden der wissenschaftlichen Bearbeitung eingesetzt wurde, zu einem starken Baume entwickelt. Beide sind beinahe zu besonderen ärztlichen Fachgebieten geworden und verdienen das in Ansehung ihrer großen Bedeutung für die zivilisierte Welt, nicht zuletzt für die Wirtschaft, auch. Darüber hinaus aber sind die auf beiden Gebieten gewonnenen Erkenntnisse zu großem Einfluß auf die meisten anderen Fächer der Medizin gekommen, nicht nur für die Innere Medizin, auf deren Boden freilich beide erwachsen sind. Sportmedizinische Studien haben uns für Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel Maßstäbe nach Gesundheit und Krankheit, nicht zuletzt für deren so wichtige Übergänge, gegeben, daß wir zunehmend, heute aber ganz besonders, die so gewonnenen Werte bei der Beurteilung der Krankheitszustände an unseren Kranken nicht mehr entbehren können, ja, sie laufend berücksichtigen müssen. Das bezieht sich auf Leistungsansprüche des Berufs und des Sportes bei Gesunden, ebenso auch auf Prophylaxe, Diagnose, nicht zuletzt auf Begutachtung und schließlich die Therapie. Naturgemäß stehen dabei die angeführten Systemleiden im Vordergrund, aber eigentlich ist keine Erkrankung ohne Beziehung zu den uns hier zu Gebote stehenden Testwerten. Wir können nicht mehr ohne sie auskommen, weder in stationärer, noch ambulanter ärztlicher Tätigkeit.

Dazu gibt dieses Buch eine ausgezeichnete Unterweisung. H., der aus der Kölner klinischen Schule *Knippings* stammt, also vortrefflich vorbereitet war, hat an der Sporthochschule Köln als Dozent für Sportmedizin in langen Jahren die in Betracht kommenden Untersuchungs- und Prüfungsverfahren der allerverschiedensten Art wissenschaftlich kritisch und gleichzeitig praktisch durchgearbeitet. Hier legt er den Ärzten der verschiedensten Berufssparten seine Erfahrungen in knapper, jedoch durchaus ausreichender Form mit zahlreichen Abbildungen sowie sehr brauchbaren Tabellen vor. Der *Referent* stimmt nicht mit allen wissenschaftlichen Begründungen mit dem Verfasser überein, so z. B. nicht mit denen über den steady state und den Toten Punkt. Aber das ist belanglos. Denn die uns hier zur Verfügung gestellten Daten über die Leistungsmaße der gesunden wie der kranken Organe sind für uns alle von außerordentlichem Wert. Dazu kommen die sorgfältigen Anweisungen für die Untersuchungsmethoden, auch für solche, die nicht unbedingt eine Vornahme in Klinik oder sportärztlichem Institut benötigen, sondern auch in der Sprechstunde ausgeführt werden können. Ich halte dieses Buch für eine sehr wertvolle Bereicherung der Handbücherei fast aller deutschen Ärzte. Ich bin überzeugt, daß es auch im Ausland viel Beachtung finden wird.

Prof. Dr. med. *J. Grober*, Jena

Jochen Quandt und Werner Ponsold: **Nebenschilddrüseninsuffizienz und tetanisches Syndrom.** 176 S., 36 Abb., 2 Tafeln, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1959, Preis Hln. DM 17,80.

„Tetanische Anfälle" werden sowohl bei Normokalzämie als auch bei Hypokalzämie beobachtet. Auch heute noch finden wir in der Literatur Angaben, wonach die tetanischen Anfälle, die latente Tetanie und die neuromuskuläre Übererregbarkeit ihre Ursachen in einer Dysfunktion der Nebenschilddrüsen haben. Quandt u. Ponsold haben es nun übernommen, auf Grund der Erfahrungen der Schulen, aus denen sie stammen *(Holtz* u. *Pönitz)*, auf Grund eigener Untersuchungen und unter Benutzung der ausgedehnten Literatur den Unterschied zwischen einer Nebenschilddrüseninsuffizienz und einem tetanischen Syndrom klarzustellen. Eine Tetanie sui generis gibt es nicht, da die gleichen tetanischen Syndrome durch verschiedene Grundstörungen hervorgerufen werden können. Ein spontaner tetanischer Anfall bei Normokalzämie gehört zum tetanischen Syndrom, die Feststellung einer Hypokalzämie als Ursache der gesteigerten Erregbarkeit deckt eine Nebenschilddrüseninsuffizienz auf. In Anlehnung an *Pette* definiert Quandt das tetanische Syndrom als „einen Zustand zentralnervöser Übererregbarkeit, der durch eine Erniedrigung der neuromuskulären und sensiblen Reizschwelle, eine subkortikale Erregbarkeitssteigerung und eine verstärkte Hypokapniempfindlichkeit charakterisiert ist. Das Leitsymptom ist infolge der Erregbarkeitsstörung bestimmter subkortikaler Zentren der tetanische Anfall."

In prägnanter Weise werden Symptomatik, Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie kritisch besprochen und durch Skizzen anschaulich demonstriert. Der Interessierte findet in Literaturverzeichnissen wertvolle Hinweise.

Doz. Dr. med. habil. *K. Seidel* (Leipzig)

Kurt Stucke: **Leberchirurgie, Grundlagen, Grenzen, Möglichkeiten.** 305 S., 194 z. T. farb. Abb., Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959. Gzl. DM 138,—.

Nach einem Stillstand von Jahren, ja Jahrzehnten, hat nunmehr auch die Chirurgie der Leber eine Neubelebung erfahren. Die Ursache hierfür ist nicht nur in den Fortschritten der klinischen Medizin und insbesondere in der Förderung der operativen Technik, sondern vor allem auch in neuen Erkenntnissen anatomischer, physiologischer, biochemischer und röntgenologischer Art zu suchen. Den heutigen Stand des Wissens auf diesem interessanten und sicher noch weiter ausbaufähigen Gebiet zusammenfassend darzustellen, ist das Ziel der vorliegenden Monographie.

Der Verfasser beschränkt seine Ausführungen aber keineswegs auf das Organ „Leber" als solches, sondern bespricht wegen dessen vielfältiger topographischer und funktioneller Beziehungen darüber hinaus z. B. in prägnanter Kürze die Chirurgie des Ikterus und der A. hepatica, weiter etwas ausführlicher das Problem des Pfortaderhochdruckes und die Chirurgie des re. Subphreniums einschließlich Zwerchfellhernien, Zweihöhlenverletzungen und deren Folgen sowie die Abszesse und Tumoren dieser Körperregion.

Etwa $^2/_3$ des Buches sind der eigentlichen Leberchirurgie gewidmet, die umfassend abgehandelt wird, angefangen von historischen Betrachtungen, über die praktische Anatomie, die normale und pathologische Physiologie, die allgemeine und spezielle operative Technik unter Einbeziehung der Voruntersuchung, Vorbehandlung, von Narkosefragen und der Nachsorge, bis zu den einzelnen Krankheitsbildern, wie Verletzungen, Mißbildungen, Tumoren, Entzündungen und Abszesse sowie die Chirurgie des Echinokokkus. Auch Begutachtungsfragen werden gestreift.

Den einzelnen Kapiteln sind jeweils Schrifttumshinweise angefügt, die neben den wichtigsten älteren Arbeiten vor allem die neue Literatur ausführlich berücksichtigen. Den Abschluß des Buches bildet ein Namens- und Sachverzeichnis.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Verfasser die Aufgabe, „Klinik und Praxis über die Grundlagen und den Stand der heutigen Leberchirurgie zu unterrichten, ihre Möglichkeiten aufzuzeigen und ihre Grenzen abzustecken", in vorbildlicher Art und Weise gelöst hat. Seine Darstellung beweist in Wort und Bild ein außerordentliches didaktisches Geschick, ein großes Wissen und eine reiche klinische Erfahrung. Alle an der Chirurgie der Leber Interessierten werden das Erscheinen des vorliegenden Buches dankbar begrüßen, zumal es vom Verlag mustergültig ausgestattet ist und auch der Preis durchaus angemessen erscheint.

Oberarzt Dr. med. *M. A. Schmid*, München

KONGRESSE UND VEREINE

10. Lindauer Psychotherapiewoche

vom 2. bis 7. Mai 1960

Vor zehn Jahren hat E. Speer die alljährlich stattfindende Lindauer Psychotherapiewoche ins Leben gerufen. Er entsprach mit seiner Gründung einem tiefen Bedürfnis zahlloser Ärzte, die irgendwo auf isoliertem Posten psychotherapeutisch tätig waren. Das Anliegen nach einer bergenden und rückhaltverleihenden Gruppe kennzeichnete auch die diesjährige, wiederum von H. Stolze, München, vorbildlich geleitete 10. Lindauer Psychotherapiewoche. Die 520 Kollegen und Kolleginnen, die sich aus Deutschland, verschiedenen Ländern Europas und aus Übersee in Lindau versammelt hatten, einigte das gemeinsame Suchen nach einem Weg, dem kranken Menschen zu begegnen, ihn ganzheitlich zu erfassen und zu behandeln. — In unmittelbarem Anschluß an die Psychotherapiewoche fand eine Übungswoche (9. bis 14. 5. 1960) statt.

Das zentrale Leitthema der diesjährigen Woche war: Die Psychotherapie in der Gruppe. Nach wie vor bleibt das kranke Individuum mit seinen Sorgen und Nöten im Zentrum des ärztlichen Interesses. Doch hat sich die Auffassung vom kranken Menschen gewandelt. Es wächst mehr und mehr die Einsicht, daß sich die Krankheit eines Menschen nicht nur aus ihm allein entwickelt, sondern daß sie ebenso das Produkt seiner mitmenschlichen Umwelt ist. Der Kranke existiert nicht als isoliertes Einzelwesen; er ist in ein ausgedehntes Netz von zwischenmenschlichen Beziehungen verwoben. In diesem Zusammenhang sind die interessanten Ausführungen von E. Lindemann, Boston, USA, über **„Die soziale Organisation der Lebewesen"** zu erwähnen. Der Referent wußte anschaulich zu zeigen, wie die Behandlung eines Mitgliedes einer Gruppe sich auf die übrigen Gruppenzugehörigen auswirkt. Die Gesundung eines Gliedes einer Familie kann das bisher auf seine Kosten vorhanden gewesene Gruppengleichgewicht erschüttern und die Erkrankung eines anderen Gruppenmitgliedes zur Folge haben. Es ist deshalb bei der Therapie eines Individuums immer die soziale Umgebung des Patienten zu beachten und in den Behandlungsplan miteinzubeziehen. Auch die weitere Umgebung, der Kulturkreis, in dem das Individuum und seine Gruppe lebt, wird die Art des ärztlichen Vorgehens bestimmen. So wird zum Beispiel in den USA, wo das Rationale vorherrscht, ganz anders vorgegangen werden müssen als in Indien, wo noch immer das Mythisch-Magische dominiert.

Auch S. H. Foulkes, London, bemerkte in seinem gründlichen und von umfassender psychoanalytischer Erfahrung zeugenden Referat über **„Analytische Methoden der Gruppenpsychotherapie"**, daß der Patient selber nur ein Symptom einer ganzen Kette von Personen sei. Die Ausführungen O. Köhlers, Freiburg i. Br., über **„Tierpsychologisches im Vergleich zur Menschengruppe"** ließen deutlich werden, daß sich im Tierreich manches, was wir vom menschlichen Kollektiv her kennen, in anderer Differenzierung auch in den Tiergruppen findet.

Eine **Ganzheitsbehandlung** ist also erst möglich, wenn der kranke Mensch in seiner sozialen Verstricktheit angegangen wird. Wie H. Stolze in seinen einleitenden Worten zur Tagung bemerkte, muß der soziale mitmenschliche Raum therapeutisch gestaltet werden. Doch ist es kaum möglich, diesen in seiner Gesamtheit zu erfassen. Mit der Gruppenpsychotherapie bzw. der therapeutischen Gruppe ist uns aber ein Forum gegeben, das das natürliche mitmenschliche Milieu an seiner Wurzel mit enthält.

In der therapeutischen Gruppe fließt nach S. H. Foulkes ein ständiger Strom von verbalen und averbalen, bewußten und unbewußten Kommunikationen, die aus der Gruppe eine Erfahrungsgemeinschaft werden lassen. Daneben erleben die einzelnen in der Gruppe, wie die anderen sie wahrnehmen. Das Erleben von gegenseitigen Reaktionen wird zu einer Erfahrung, die die Beteiligten ihre infantile Verkürztheit überwinden läßt.

B. Stokvis, Leiden, sprach in seinen wohl abgewogenen Ausführungen über **„Grundlagen und derzeitige Situation der Gruppenpsychotherapie"** u. a. von den Faktoren, die die Gruppenpsychotherapie zu einer wirksamen Behandlungsmethode werden lassen. Es sind dies u. a.: die Vertiefung der Einsicht des Therapeuten, die Erleichterung des Leidens der einzelnen durch das Erfahren der Lebensschwierigkeiten gleichermaßen Kranker, die Gelegenheit zu kollektiver Entladung verdrängter Affekte, die Möglichkeit gegenseitiger Führung und Förderung der Einsicht. Es seien hier auch einige der von W. Schindler, London, in seinem Referat über **„Gruppenpsychotherapie bei Neurose-Kranken"** erwähnten wirksamen Momente der Gruppenpsychotherapie angefügt: die Förderung des Realitätsprinzips, die Erhöhung des Sicherheitsgefühls und die Ermöglichung der Wertfindung bei den Gruppenmitgliedern.

R. Battegay, Basel, versuchte in seinen Ausführungen über die **„psychodynamischen Verhältnisse bei der Gruppenpsychotherapie"** die psychodynamischen Momente der Gruppenbehandlung bzw. der Behandlungsgruppe in folgende sieben Punkte zusammenzufassen: die Urgruppenreminiszenz, die primäre und die sekundäre Gruppenerfahrung, die interpersonelle Dynamik, die Verstärkerwirkung der Gruppe, die multilaterale und multidimensionale Übertragung, die hohe Realitätsintensität der Gruppe, die „Stereotypisierung" und „Institutionalisierung".

R. Schindler, Wien, skizzierte in seinem interessanten Referat über **„Nichtanalytische Methoden der Gruppenpsychotherapie"** den strukturgebundenen Ablauf der Affektivität in den therapeutischen Gruppen. Er unterschied dabei fünf Positionen (Alpha, Beta, Gamma, Omega, Gegner), denen ein Wert innerhalb der Rangordnung zukommt und die in gesetzmäßiger Weise miteinander verbunden sind.

Nach H. Suchanek-Fröhlich, Wien, der **„Über die Bedeutung der Gruppentherapie für die Behandlung funktioneller und psychosomatischer Störungen"** berichtete, liegt der Wert der Gruppentherapie u. a. in einer Lockerung der Verhaltensmöglichkeiten und in einer Erleichterung des acting-out durch die Gruppendynamik, womit eine bessere Umwelts- und Realitätsanpassung erzielt wird. Suchanek läßt die Patienten auf originelle Art ihre affektiven Stauungen abreagieren: Von der Erkenntnis ausgehend, daß körperliche Bewegung ausgezeichnet zum Entäußern von aufgestauten Affekten dient, hält er die therapeutischen Gruppen zum Ballspiel mit Toreinschießen an; der Therapeut steht dabei im Tor und kann so einen Teil der Aggressionen auf sich ziehen, womit er das Gruppenklima entlastet.

Die von S. Haddenbrock, Schussenried, mit chronischen Schizophrenen demonstrierte **tänzerische Gruppengymnastik** wirkte auflockernd und entspannend für die beteiligten Schizophrenen, die vorzüglich mitwirkten, wie auch für die ärztlichen Zuschauer.

Zum Abschluß des Symposiums über die Gruppenpsychotherapie gab E. Wiesenhütter, Würzburg, in seinem Referat über **„Die Gruppenbestrebungen im Licht der Sozialanthropologie"** einen von breiter Erfahrung getragenen Überblick über das Leitthema, wobei er die Vielschichtigkeit der Problematik der Gruppenpsychotherapie wie der zwischenmenschlichen Beziehungen in den Behandlungsgruppen klar hervorhob.

Die unter der Leitung der Vortragenden und der Kursleiter abgehaltenen Sitzungen zur **„Selbsterfahrung in der Gruppenarbeit"** gaben den Teilnehmern einen selbsterlebten Anschauungsunterricht. Die Selbsterfahrung bereicherte die Mitwirkenden durch das Gruppenerlebnis und das Erleben des einzelnen im Rahmen eines Kollektivs. Sie ließ erkennen, daß auch in einem Kreis von Ärzten Probleme mitschwingen, die wir von Patientengruppen her kennen. Das Erleben der eigenen Unzulänglichkeit fördert beim Therapeuten das Verständnis für die Lebensschwierigkeiten und Nöte des ihm anvertrauten Kranken. — Obschon die vier Sitzungen, die zur Selbsterfahrung mit Gruppenarbeit anberaumt waren, nicht ausreichten, um als genügender Selbstversuch gewertet werden zu können, ließen sie doch tiefere Einsichten in die Möglichkeiten und Bedingtheiten der kollektiven Psychotherapie gewinnen.

Den „gestalterischen Verfahren in der Psychotherapie" war ein Vormittag mit Referaten von G. R. Heyer, Nußdorf, H. Enke, Freiburg, und G. Clauser, Freiburg, gewidmet. Wie Heyer in seinem Vortrag über **„Gestaltung als Integration des Nichtrationalen"** ausführte, wird erst in der ausgebildeten Gestalt die volle, rationale und irrationale Bereiche umfassende Wirklichkeit erlebt. Clauser schwebte in seinem Referat über **„Möglichkeiten und Probleme der Gestaltungstherapie"** ähnliches vor, als er sagte: „Wir wollen die Patienten dazu anleiten, ihr Abbild zu gestalten." Sie sind so besser in der Lage, sich mit dem „Tiefenmensch" in ihnen zu versöhnen. Enke stellte in seinen Ausführungen über **„wissenschaftliche Auswertung spontaner Bildnereien"** ein Verfahren vor, das ermöglichen soll, Bildserien psychotherapeutisch betreuter Patienten zur objektivierenden Dokumentation und zur Kontrolle des Behandlungsverlaufs zu verwerten. Das Verfahren besteht in einer genauen Merkmalsbestimmung dieser Bilder, wobei sich das Merkmalsprotokoll locker an graphologische Begriffssysteme anlehnt: Bewegungsbild, Raumbild, Formbild und Farbbild. Eine Synthetisierung des durch Analyse gewonnenen Materials wird durch die Einstufung in „Entwicklungsgrade" erreicht. Durch „Entwicklungskurven" läßt sich der Bilderverlauf einer Serie übersichtlich darstellen, so daß er leicht mit dem klinischen Verlauf verglichen werden kann.

R. Laforgue, Plan de Grasse, schilderte in seinen von breiter mythologischer und psychoanlalytischer Kenntnis getragenen Ausführungen über die **„Familienneurose in psychoanalytischer Sicht"** recht anschaulich, wie die Neurose eines Familienmitgliedes die übrige Familiengruppe in eine „nevrose familiale" miteinbeziehen kann. Dieser Umstand muß in der Psychotherapie berücksichtigt werden. So wird sich zum Beispiel die Angstneurose einer Mutter auf den Sohn entweder im Sinne der Unterdrückung seiner eigenen Strebungen auswirken, oder er wird zu einem „Don-Juan-Verfolger" werden. — Der von lebenslanger psychotherapeutischer Erfahrung und reicher Intuition zeugende Vortrag von J. H. Schultz, Berlin, über **„funktionelle Störungen und Neurosen"** beinhaltete einen bemerkenswerten Ideenreichtum. Nach Schultz bedeutet Funktion: „in Tätigkeit gedacht". Es gebe keine Psychologie zum Beispiel des Asthma bronchiale, sondern nur Erlebnisreaktionen, die damit einhergehen. Auch sollte man eigentlich nicht von Organen sprechen; diese seien langsam verlaufende Funktionen. Von diesem Gesichtswinkel aus kann auch das Psychische verstanden werden. Es vollzieht sich im Menschen ein Ineinanderschwingen energetischer Abläufe, zu denen auch das Psychische gehört. Man wird in dieser funktionellen Betrachtungsweise nicht mehr von konstitutionellen oder rein somatischen Störungen, sondern nur noch von Neurosen sprechen. Der Autor erinnerte daran, daß zum Beispiel Karzinome nicht selten nach schweren Enttäuschungen beginnen. Andererseits werden neurotische Gebilde, wenn sie lange dauern, nur noch mechanisch durchlebt. Es liegt ihnen kein Affekt mehr zugrunde. Auch können neurotisch anmutende Symptome, wie z. B. Tics, der Ausdruck eines krankhaften zerebralen Prozesses sein. Wir erkennen in diesen Tatsachen immer wieder die enge Korrelation von Psyche und Soma, die sich sinnvoll ergänzende Funktionen darstellen.

Die Lindauer Psychotherapiewoche war, wie in früheren Jahren, von einem beschwingenden Geist, der alle Mitwirkenden faszinierte, erfüllt. Die Teilnehmer wurden gänzlich vom psychotherapeutischen Anliegen absorbiert, und ihr Blickfeld wurde im gegenseitigen Kontakt geweitet. Es wurde dabei deutlich, daß nur die inzwischen gewordene Gemeinsamkeit des Strebens und des Suchens diese Kraft ausstrahlen konnte.

Dr. med. *R. Battegay*, Psychiatrische Universitätsklinik Basel

Medizinisch-Wissenschaftliche Gesellschaft an der Medizinischen Akademie Erfurt

Sitzung am 27. Januar 1960

G. Kaiser, Erfurt: **Die Chondropathie des Kniegelenkes.**

Ref. berichtet über seine Untersuchungen der Chondropathien des Kniegelenkes. Er betont, daß das Krankheitsbild wenig bekannt ist und eigentlich nur unter dem Bild der Chondropathia patellae bzw. Chondromalacia patellae beschrieben wird. Nach Aufzeichnung des Krankheitsbildes zeigt er eine Anzahl Röntgenbilder von Knorpelgeschwüren und -abquetschungen, die bei der Operation bestätigt worden sind. Auf weichen Röntgenaufnahmen läßt sich das Krankheitsgeschehen gut darstellen. Durch zu starke Belastung, durch Traumen, neuerdings besonders durch häufig wiederkehrende Mikrotraumen, die den Knorpel direkt treffen, kann es zu dem Krankheitsbild kommen. Aber auch bei kleinen Einrissen eines Meniskus oder Lockerung desselben nach Abreißen eines Teils seiner Basis entstehen Knorpelläsionen. Da es bei den eben genannten Fällen infolge der geringen Veränderung am Meniskus nur zeitweise zu Knorpelquetschungen kommt, sind auch nur von Zeit zu Zeit die klinischen Erscheinungen so, daß an einen Meniskusriß gedacht wird. Infolgedessen werden diese Fälle oft jahrelang nicht erkannt. Ein kombiniertes Arthrogramm, das unter Sicht des Auges mit dem Bulbusschießgerät hergestellt wird, klärt die Diagnose.

Bei dem unkomplizierten Ulkus, das therapeutisch meistens erfolglos mit Massagen, Unterwassermassagen, Heißluft, Fangopackungen, Moorpackungen usw. behandelt worden ist, empfiehlt der Ref. Histamin- bzw. Ephedrin-Iontophoresen. Wird hiermit kein Erfolg erzielt, kommt die Exzision des Ulkus in Frage. Besteht eine Meniskusläsion, so wird ebenfalls operiert und dabei zugleich das Knorpelulkus im Gesunden exzidiert und der sklerotische Knochen soweit entfernt, daß es zur Blutung kommt.

R. Kyselka, Erfurt: **Die juvenilen Osteochondrosen.**

Verfasser berichtet über die Entwicklung der juvenilen Osteochondrosen, für deren Entwicklung immer ein Mißverhältnis zwischen Tragfähigkeit und Belastung charakteristisch sein dürfte, wobei zusätzlich der jeweils vorliegende Wachstumsgrad des betroffenen Knochens entscheidend sein soll. In den Abschnitten, wo das statische Moment besonders groß ist, wie z. B. an der proximalen Femurepiphyse, wird das Krankheitsbild schon in frühester Zeit manifest werden. Wenn aber die Belastungsbeanspruchung keine Rolle spielt, so kann der klinische Verlauf lange Zeit oder überhaupt symptomlos bleiben. Verfasser geht dann auf aufschlußreiche Untersuchungen zur Klärung der Pathogenese des Krankheitsbildes der juvenilen Osteochondrose ein. Pathologisch-anatomisch kann man alle Übergänge von einer totalen Epiphyseonekrose bis zu Teilnekrosen subchondraler Knochenbezirke finden. Die Nekrose wird durch proliferierendes Bindegewebe restituiert.

Die Entstehung der aseptischen Knochennekrose wird heute auf lange Zeit anhaltende Ernährungsstörungen in der Wachstumszone zurückgeführt, die auf einer lokal-funktionellen Kreislaufstörung als Ausdruck einer Ischämie oder peristatischen Hyperämie basieren können. Auslösende Ursache zur Zirkulationsstörung kann aber auch ein mechanisches Ereignis sein. Diese Tatsache ist aus dem anatomischen Substrat des gefäßlosen und per diffusionem ernährten Knorpelgewebes gegeben. Als weitere Ursache für die Entstehung werden vom Verfasser einmal die funktionell spastischen Unterbrechungen der Strombahn, wie sie von *Ricker* u. *Schäfer* angegeben wurden, zum anderen Stoffwechselstörungen verantwortlich gemacht. Ein weiterer Entstehungsmodus biochemischer Art liegt in der Verschiebung des Basen-Säure-Gleichgewichtes, das an der Knorpel-Knochen-Grenze zustande kommt. Schließlich werden noch als Ursachen die vererbbaren konstitutionellen Störungen sowie die hormonalen Störungen in Erwägung gezogen. In dem Zusammenhang zwischen Trauma und Osteochondrose geht der Verfasser auch auf die von *Rutishauser* in dieser Richtung durchgeführten Tierexperimente ein.

Die Klinik und die röntgenologischen Befunde sowie die Therapie werden an Hand von bekannten Krankheitsbildern, so vertebra plana *Calvé*, Osteochondropathie deformans juvenilis dorsi und Osteochondrosis deformans coxae juvenilis besprochen.

Zum Abschluß weist der Verfasser noch auf den Zusammenhang zwischen juvenilen Osteochondrosen und dem Formenkreis der enchondralen Dysostosen hin. Wenn die juvenilen Osteochondrosen ihren unilokulären Charakter verlieren und systematisiert auftreten, bestehen ohne weiteres fließende Übergänge zu den Krankheitsbildern der enchondralen Dysostosen.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Die kongolesischen Sanitäter und Krankenpfleger haben die sofortige Zuerkennung des Doktortitels gefordert, mit der Berechtigung, Rezepte auszustellen und Operationen vorzunehmen, wie die „Süddeutsche Zeitung" meldete. Darüber hinaus verlangen sie die sofortige Entlassung des gesamten europäischen Arzt- und Pflegepersonals. Das belgische Gesundheitsministerium hat den Generalsekretär der Vereinten Nationen, Hammarskjöld, von der Forderung unterrichtet.

— Die 3. Deutsch-Französische Rektorenkonferenz ging am 14. Juli in München zu Ende; sie bewies erneut, daß die Hochschulen der beiden Nationen mehr und mehr einander näherkommen. Hauptsächliches Problem ist immer noch die Frage des Studentenaustausches, der durch die offenbar unüberwindliche Verschiedenartigkeit der Studienpläne erschwert ist. Es wurden Maßnahmen beschlossen, die es trotzdem ermöglichen, daß Auslandssemester jeweils im Rahmen des Normalstudiums durchgeführt und angerechnet werden können (also, daß der Student sein Auslandssemester nicht mehr als einen zeitvergeudenden Luxus ansehen muß). — Weitere Beschlüsse betrafen den personellen Austausch auf der Ebene der Hochschullehrer, wo vorwiegend finanzielle Fragen offenstehen und mit Hilfe der Forschungsgemeinschaft gelöst werden sollen.

— Die spontanen Malignome der Tiere sollen künftig, laut einer Anregung der WGO, intensiv erforscht werden. Insbes. sollen die Tiere, die unter ähnlichen Lebensbedingungen wie der Mensch erkranken, Beachtung finden: so sind zur Zeit in der UdSSR Untersuchungen im Gange, ob der bei Hunden vorkommende Lungenkrebs die in Städten gehaltenen Tiere wirklich häufiger betrifft als Hunde in Dörfern. — Ähnlich vergleichende Untersuchungen wurden auch hinsichtlich verschiedener Kreislaufkrankheiten empfohlen.

— Das Abitur-Examen verliert an Bedeutung, stellte kürzlich in Genf die Internat. Erziehungskonferenz fest. Die USA, Japan und Paraguay hätten bereits darauf verzichtet, den Besuch der höheren Schule mit einem Examen abzuschließen. Das Abgangszeugnis wird dort auf der Grundlage der Zensuren während des Schuljahrs ausgestellt. In Frankreich, einem Land, das bisher eine besonders schwierige Reifeprüfung mit einer hohen Nichtbestehens-Quote hatte, wird ebenfalls eine Auflockerung der Prüfung angestrebt, obgleich schon bisher dort das Examen in 2 Hälften (mit etwa einem Jahr Abstand) durchgeführt wurde. — Die Konferenz erörterte das Problem, wieweit es noch berechtigt sei, den Lehrplan der höheren Schulen auf ein späteres Hochschulstudium abzustellen. In den Industriestaaten werde es mehr und mehr zum Normalfall, daß Jugendliche während der praktischen Berufsausbildung die höhere Schule besuchen. In einer Welt, in der der Austausch von Arbeitskräften zwischen den einzelnen Ländern sich ständig verstärke, sei es notwendig, den Lehrplan an den höheren Schulen zu vereinheitlichen, so forderten die Lehrer.

— Malaria kann von Affen auf den Menschen übertragen werden, darauf wies kürzlich die WGO erneut hin. (Dies betrifft sowohl die Menschenaffen als auch niedere Affenarten, wie neuerdings experimentell einwandfrei nachgewiesen werden konnte.) Die Existenz von solchen „Infektions-Reservoirs" ist aber nach Ansicht der WGO nicht zu überschätzen: einmal ist die geographische Verbreitung der entsprechenden Affenarten begrenzt, andererseits richtet sich die Bekämpfung ja derzeit hauptsächlich gegen die übertragenden Mücken und geht trotz gewisser Resistenz-Probleme weiterhin erfolgreich vonstatten. — Die Entdeckung hinsichtlich der niederen Affenarten wird jedoch der Forschung sehr nützlich sein, nachdem damit auch neue Möglichkeiten der tierexperimentellen Prüfung von Malaria-Heilmitteln erschlossen sind.

Hochschulnachrichten: Basel: Prof. Dr. med. A. Werthemann, o. Prof. für Pathologische Anatomie, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zum Präsidenten gewählt. — Der Priv.-Doz. für Chirurgie Dr. med. H. Nigst wurde zum apl. Prof. ernannt.

Bonn: Dr. med. dent. Ernst Sauerwein, Priv.-Doz. für Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Dr. med. Werner Best, Priv.-Doz. für Augenheilkunde, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Prof. Dr. med. Anton Leischner wurde ein Lehrauftrag für „Sprachpathologie und -therapie" in der Medizinischen Fakultät erteilt. — Prof. Dr. med. Martin Staemmler, Aachen (Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie), wurde die Rechtsstellung eines entpflichteten o. Prof. an der Medizinischen Fakultät zuerkannt. — Dr. med. Heinz Weicker, Priv.-Doz. für Kinderheilkunde, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Der Priv.-Doz. für Orthopädie Dr. med. Helmut Rössler wurde zum apl. Prof. ernannt. — Dr. med. Herbert Schriefers, wissenschaftl. Assistent am Physiologisch-Chemischen Institut, erhielt die Venia legendi für Physiologische Chemie und wurde zum Priv.-Doz. ernannt.

Erlangen: Prof. Dr. med. L. Demling, apl. Prof. für Innere Medizin, ist in seiner Eigenschaft als Generalsekretär des nächsten Weltkongresses für Gastroenterologie in den Vorstand der Weltorganisation für Gastroenterologie aufgenommen worden.

Freiburg: Dr. med. K. Hummel, Doz. für Hygiene und Mikrobiologie, und Dr. med. O. Vivell, Doz. für Kinderheilkunde, wurden zu apl. Proff. ernannt. — Prof. Dr. phil. F. Lynen, Vorstand des Instituts für Biochemie an der Univ. München und Direktor des Max-Planck-Instituts für Zellchemie, wurde von der Med. Fakultät die Ehrendoktorwürde verliehen.

Göttingen: Prof. Dr. med. Heinrich Martius, em. o. Prof. für Geburtshilfe und Gynäkologie, beging am 25. Juli 1960 sein 50jähr. Doktorjubiläum.

Hamburg: Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Kimmig, Direktor der Univ.-Hautklinik, wurde zum Ordentlichen Mitglied des Deutschen Forschungsrates für Allergiefragen gewählt. Prof. Kimmig wurde außerdem in den Wissenschaftlichen Beirat von „Allergie und Asthma", Organ der deutschen Gesellschaften für Allergieforschung und des Deutschen Forschungsrates für Allergiefragen, gewählt.

Kiel: Es habilitierten sich: Dr. med. H. Grahmann für Psychiatrie und Neurologie, Dr. med. K. Pirlet für Physikalische Medizin und medizinische Klimatologie und Dr. med. R. Graf für Chirurgie.

Köln: Prof. Dr. med. W. Tönnis, o. Prof. für Neurochirurgie, wurde von der Sociedad Luso Española de Neurocirurgia zum Ehrenmitglied gewählt.

Marburg: Prof. Dr. K. W. Kalkoff, o.ö. Prof. für Dermatologie und Venerologie und Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik hat den an ihn ergangenen Ruf an die Universität Freiburg im Breisgau angenommen.

Tübingen: Priv.-Doz. Dr. med. Fritz Kaudewitz vom Max-Planck-Institut für Virusforschung wurde mit dem *Emil-von-Behring*-Preis 1960 ausgezeichnet. Er erhielt den Preis für seine Verdienste um die Erforschung der Bakterien-Genetik.

Todesfall: Prof. Dr. med. Carl Otto von Eicken, em. Prof. mit Lehrstuhl und ehem. Direktor der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Charité Berlin, starb am 29. Juni 1960 in Heilbronn im 87. Lebensjahr. Prof. v. Eicken hat sich um die Weiterentwicklung der Bronchoskopie besonders verdient gemacht.

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Dieser Nummer liegt bei Bl. 662 Max Nonne, † 12. August 1959. Vgl. den von G. Bodechtel eingeleiteten Artikel ds. Wschr. (1960), 20, S. 989—994.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80, jeweils zuzügl. Postgebühren.** Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich **jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15.** des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser **Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren** usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; **Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck:** Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.